

4 2 1

Julius-Kühn-Archiv

Jens Jacob

Wirbeltierforschung in der Kulturlandschaft -
Grundlagen und Anwendung

Zur Verabschiedung von Dr. Hans-Joachim Pelz
in den Ruhestand



Hantaviren und Nagetiere in Deutschland: Das Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“

Ulrich, R.G.^{1*}, Schlegel, M.¹, Schmidt-Chanasit, J.², Jacob, J.³, Freise, J.⁴, Pelz, H.-J.³, Mertens, M.¹, Wenk, M.⁵, Büchner, T.¹, Masur, D.¹, Sevke, K.¹, Meier, M.⁶, Thiel, J.⁷, Triebenbacher, C.⁸, Buschmann, A.¹, Lang, J.⁹, Löhrl, P.W.¹⁰, Allgöwer, R.¹¹, Borkenhagen, P.¹², Schröder, T.¹³, Endepols, S.¹⁴, Heidecke, T.¹⁵, Stodian, I.¹⁶, Hüppop, O.¹⁷, Hornung, M.¹⁸, Fiedler, W.¹⁹, Krüger, F.²⁰, Rühle, F.²¹, Gerstengarbe, F.-W.²², Pfeffer, M.²³, Wegener, W.²⁴, Bemmman, M.²⁵, Ohlmeyer, L.²⁶, Wolf, R.²⁷, Gehrke, A.²⁸, Heidecke, D.²⁹, Stubbe, M.²⁹, Zoller, H.³⁰, Koch, J.³¹, Brockmann, S.O.³², Heckel, G.³³, Essbauer, S.S.²³

¹Friedrich-Loeffler-Institut, Institut für neue und neuartige Tierseuchenerreger, Greifswald - Insel Riems; ²Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg; ³Julius Kühn-Institut, Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen, Wirbeltierforschung, Münster; ⁴Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Fachbereich Schädlingsbekämpfung, Oldenburg; ⁵Landesforstanstalt Eberswalde, Eberswalde; ⁶Abteilung Innere Medizin I, Universität Lübeck, Lübeck; ⁷Thüringer Landesanstalt für Wald, Jagd und Fischerei, Gotha; ⁸Bayerische Landesanstalt für Wald- und Forstwirtschaften, Freising; ⁹Universität Kassel; ¹⁰Mücke; ¹¹Büro für Ökosystemforschung GbR, Eberdingen; ¹²Säugetierkundliche AG Schleswig-Holstein, Probsteierhagen; ¹³City-Trapper, Dresden; ¹⁴Bayer CropScience AG, Monheim; ¹⁵APC AG, Nürnberg; ¹⁶Nationalpark Vorpommersche Boddenlandschaft, Schaprode; ¹⁷Institut für Vogelforschung, „Vogelwarte Helgoland“, Inselstation Helgoland, Helgoland; ¹⁸Landratsamt Konstanz, Radolfzell; ¹⁹Vogelwarte Radolfzell am Max-Planck-Institut für Ornithologie, Radolfzell; ²⁰Nordwestdeutsche Forstliche Versuchsanstalt, Abt. Waldschutz, Göttingen; ²¹Büsgen-Institut, Fakultät für Forstwirtschaften und Waldökologie, Georg-August-Universität Göttingen; ²²Potsdam-Institut für Klimafolgenforschung, Potsdam; ²³Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München; ²⁴Gesundheitsamt Köln, Köln; ²⁵Landesforstanstalt Mecklenburg-Vorpommern, Außenstelle Schwerin, Schwerin; ²⁶Amt für Landwirtschaft, Flurneuordnung und Forsten Mitte, Wanzleben; ²⁷Universität Leipzig, Institut für Biologie, Leipzig; ²⁸Forstliche Versuchs- und Forschungsanstalt Baden-Württemberg, Freiburg; ²⁹Institut für Zoologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle/Saale; ³⁰Universität Rostock, Zoologisches Institut, Rostock; ³¹Robert Koch-Institut, Berlin; ³²Landesgesundheitsamt Baden-Württemberg, Stuttgart; ³³Computational and Molecular Population Genetics (CMPG), Institut für Ökologie und Evolution, Universität Bern, Bern, Schweiz.

*Korrespondierender Autor:

PD Dr. Rainer G. Ulrich, Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Institut für neue und neuartige Tierseuchenerreger, Südufer 10, D-17493 Greifswald - Insel Riems, Deutschland
Tel. 038351-7159; FAX: 038351-7192; e-mail: rainer.ulrich@fli.bund.de

Zusammenfassung

Hantavirus-Infektionen sind in Deutschland seit etwa 25 Jahren bekannt. Die durchschnittliche Antikörperprävalenz in der Bevölkerung liegt bei ca. 1 bis 2%. Nach Einführung der Meldepflicht im Jahr 2001 sind jährlich durchschnittlich etwa 70 bis 240 Fälle gemeldet worden. Im Jahr 2005 und insbesondere im Jahr 2007 ist jedoch ein deutlicher Anstieg der Zahl der gemeldeten Fälle registriert worden. Die am meisten betroffenen Regionen lagen in den Bundesländern Baden-Württemberg, Bayern, Nordrhein-Westfalen und Niedersachsen. Im Gegensatz zur gut dokumentierten Situation beim Menschen ist die Kenntnis der geografischen Verbreitung und Häufigkeit von Hantavirus-Infektionen in den Nagetier-Reservoirs und deren Schwankungen sehr begrenzt. Aus diesem Grund wurde in Deutschland das Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“ etabliert, das interdisziplinäre Untersuchungen zur Nagetier-Populationsdynamik, Prävalenz und Evolution von Hantaviren und anderen Nagetier-assoziierten Zoonoseerregern und den zugrunde liegenden Mechanismen sowie deren Auswirkungen auf die Häufigkeit humaner Infektionen erlaubt. Ein Monitoring von Hantaviren in Nagetieren wurde in Endemiegebieten (Baden-Württemberg, Bayern, Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen) und Regionen mit einer geringen Zahl humaner Fälle (Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Schleswig-Holstein, Hessen, Rheinland-Pfalz) initiiert. Insgesamt wurde eine breite geographische Verbreitung des *Puumalavirus* (PUUV) in Rötelmäusen und des *Tulavirus* in *Microtus*-Mäusen dokumentiert. *Dobrava-Belgrad-Virus*-positive *Apodemus*-Mäuse wurden bisher ausschließlich in Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern und Niedersachsen gefunden. In den Hantavirus-Ausbruchgebieten in Baden-Württemberg, Bayern, Nordrhein-Westfalen und Niedersachsen wurde bei Rötelmäusen eine hohe PUUV-Prävalenz beobachtet. Initiale Longitudinalstudien in Nordrhein-Westfalen (Stadt Köln), Bayern (Niederbayern) und

Niedersachsen (ländliche Region bei Osnabrück) zeigten ein stabiles Vorkommen des PUUV in den Rötelmaus-Populationen. Neben den Untersuchungen zu Hantaviren ist auch mit Studien zum Vorkommen von anderen Nagetier-assoziierten Zoonoseerregern begonnen worden. Die begonnenen Longitudinalstudien werden Schlussfolgerungen zur Evolution von Hantaviren und anderen Nagetier-assoziierten Erregern und zu Veränderungen in deren Häufigkeit und Verbreitung ermöglichen. Diese Untersuchungen werden zukünftig eine verbesserte Risikoabschätzung für die Gefährdung der Bevölkerung ermöglichen, die auch die möglichen zukünftigen Klimawandel-bedingten Veränderungen in der Epidemiologie Nagetier-assoziiierter Zoonoseerreger berücksichtigt.

1. Humane Hantavirus-Infektionen in Deutschland

Humane Hantavirus-Infektionen sind in Deutschland erstmals in den 1980er Jahren berichtet worden (Antoniades et al., 1985; Zeier et al., 1986). Diese Infektionen können zu einer fiebrigen Erkrankung mit Nierenfunktionsstörungen führen, die als Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) bezeichnet wird. Die meisten Fälle des HFRS in Deutschland werden durch das *Puumalavirus* (PUUV) hervorgerufen. Diese Erkrankungen zeigen meist eher milde und moderate Verläufe und werden als Nephropathia epidemica bezeichnet. Häufig verlaufen die Infektionen mit einer Grippe-ähnlichen Symptomatik und werden deshalb wahrscheinlich oft nicht als Hantavirus-Infektion diagnostiziert (Ulrich et al., 2004).

Die geografische Verbreitung und Häufigkeit von humanen Hantavirus-Infektionen ist durch große seroepidemiologische Studien und die Meldung von klinischen Fällen seit Einführung des Gesetzes zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz, IfSG) im Jahr 2001 gut belegt. So wurde bei einer Studie an ca. 13.000 Seren von Bewohnern verschiedener geographischer Regionen Deutschlands eine durchschnittliche Seroprävalenz von 1,7% gefunden (Zöller et al., 1995). Endemiegebiete für Hantavirus-Infektionen sind bereits seit vielen Jahren in Baden-Württemberg (Schwäbische Alb), Bayern (Unterfranken), Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen bekannt (Pilaski et al., 1991; Zöller et al., 1995). Bei Personengruppen, die wegen ihres Berufes oder ihres Wohnortes in Endemiegebieten einer erhöhten Expositionsgefährdung ausgesetzt sind, wurden höhere Antikörperprävalenzen mit bis zu 10% gefunden (Zöller et al., 1995; Kimmig et al., 2001; Rieger et al., 2005; unsere unveröffentlichten Daten). Seit Einführung der Meldepflicht am 1. Januar 2001 wurden in Deutschland insgesamt 3.225 Fälle gemeldet, von denen 93% in Deutschland erworben worden sind (Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>, Datenstand 19.11.2008). Während in den Jahren 2001 bis 2004 und im Jahr 2006 etwa 70-240 klinische Fälle registriert wurden, ist im Jahr 2005 und insbesondere im Jahr 2007 ein starker Anstieg der Zahl der gemeldeten Fälle auf 447 und 1.688 verzeichnet worden. Die Mehrzahl der Fälle wurde in den Bundesländern Baden-Württemberg, Bayern, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen erfasst (Tabelle 1). Die Mehrzahl der gemeldeten Fälle betreffen PUUV-Infektionen (2.848 von 3.225, 88,3%), während nur ein kleiner Teil auf Infektionen mit dem *Dobrava-Belgrad-Virus* (DOBV), das sehr wahrscheinlich ausschließlich in Nord- und Nordostdeutschland vorkommt, zurückgeführt wird (Tabelle 1). Serologische Untersuchungen deuteten bereits Anfang der 1990er Jahre auf das Vorkommen von humanen PUUV-Infektionen in Deutschland hin (Pilaski et al., 1991). Nachdem über viele Jahre nur eine PUUV-Sequenz aus einem Patienten aus Nordrhein-Westfalen bekannt war (Pilaski et al., 1994), wurden während des Hantavirus-Ausbruchs in Niederbayern 2004 und während des großen Hantavirus-Ausbruchs im Jahr 2007 PUUV-Sequenzen aus einer Reihe von Patienten aus dem Bayrischem Wald, der Schwäbischen Alb, dem Münsterland und dem Spessart bestimmt (Schilling et al., 2007; Hofmann et al., 2008). Nachdem auch bereits längere Zeit aus serologischen Untersuchungen das Vorkommen eines weiteren Hantavirus, das dem asiatischen *Hantaanvirus* näher verwandt ist, vermutet wurde (Zöller et al., 1995), konnte durch serologische Untersuchungen unter Verwendung des Neutralisationstests das Vorkommen von DOBV-Infektionen in Deutschland gezeigt werden (Meisel et al., 1998; Mentel et al., 1999; Sibold et al., 2001). Bisher liegt jedoch nur eine kurze DOBV-Sequenz aus einem Patienten aus Nordostdeutschland vor (Klempa et al., 2004). Zum Vorkommen von Infektionen mit einem dritten, möglicherweise nicht oder nur sehr gering humanpathogenen Hantavirus, dem *Tulavirius* (TULV), gibt es in Deutschland bisher nur sehr wenige Daten. So wurde bei einem Patienten aus Brandenburg serologisch eine TULV-Infektion nachgewiesen (Klempa et al., 2003) und bei einer Seroprävalenzstudie in Mecklenburg-Vorpommern ein TULV-reaktives Serum identifiziert (Ulrich et al., 2004).

Tab. 1 Anzahl der gemeldeten *Puumalavirus*- und *Dobrava-Belgrad-Virus*-Fälle in Deutschland in den Jahren 2001-2008 nach Bundesländern (entnommen aus: Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>, Datenstand: 19.11.2008).

Bundesland	Zahl der gemeldeten Fälle* in den Jahren																				
	2001		2002		2003		2004			2005			2006			2007			2008		
	HV	PUUV	HV	PUUV	HV	PUUV	HV	PUUV	DOBV	HV	PUUV	DOBV	HV	PUUV	DOBV	HV	PUUV	DOBV	HV	PUUV	DOBV
Baden-Württemberg	39	37	164	140	65	55	170	109	0	110	105	0	27	17	1	1 090	1 077	0	66	61	0
Bavarn	29	15	17	6	18	15	61	58	0	40	40	0	12	11	0	296	289	0	38	37	0
Berlin	0	0	1	1	0	0	1	0	0	2	2	0	1	0	0	1	1	0	2	1	1
Brandenburg	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	1	1	0	0	0	4	1	3	3	0	2
Bremen	1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hamburg	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3	2	1	0	0	0
Hessen	21	10	8	4	13	11	5	5	0	34	34	0	3	2	1	27	25	0	11	9	0
Niedersachsen	1	0	8	0	4	0	4	0	3	1	0	2	1	0	0	11	1	2	11	0	6
Niedersachsen	11	6	5	3	2	11	8	0	75	80	0	6	5	0	93	85	1	17	13	2	
Nordrhein-Westfalen	51	35	19	13	30	17	29	26	1	143	120	0	18	18	0	124	124	0	56	55	0
Rheinland-Pfalz	2	2	2	0	3	2	3	3	0	10	10	0	2	0	0	11	8	0	3	3	0
Saarland	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
Sachsen	0	0	1	0	0	0	2	0	1	2	0	2	1	1	0	3	3	0	0	0	0
Sachsen-Anhalt	1	0	1	0	3	1	2	0	2	2	0	0	0	0	0	3	0	0	1	0	1
Schleswig-Holstein	0	0	1	0	1	0	2	1	1	7	3	1	5	2	0	10	3	0	5	0	3
Thüringen	3	2	1	1	3	3	1	0	0	14	13	1	0	0	0	8	6	0	7	6	1
Gesamt	184	108	228	168	144	106	242	212	8	447	387	7	72	56	2	1 688	1 625	7	220	186	16

HV, Hantavirus-Fälle gesamt; PUUV, *Puumalavirus*-Fälle; DOBV, *Dobrava-Belgrad-Virus*-Fälle (Eine separate Erfassung von *Dobrava-Belgrad-Virus*-Fällen erfolgt erst seit dem Jahre 2004).* die aufgeführten Zahlen beinhalten auch importierte Fälle.

2. Potentielle Reservoirwirte von Hantaviren in Deutschland

Natürliches Reservoir und Überträger von Hantaviren sind persistent infizierte Nagetiere. Obgleich die Infektion des Nagetier-Reservoirs für symptomlos gehalten worden ist, zeigen jüngste Studien Hinweise für einen negativen Einfluss der PUUV-Infektion auf die Überwinterungsrate von Rötelmäusen (Kallio et al., 2007). Die infizierten Nagetiere scheiden das Virus mit Urin, Kot und Speichel aus. Die Übertragung des Virus zwischen Nagetieren erfolgt ausschließlich horizontal und wahrscheinlich vor allem durch Biss. Es wird zudem angenommen, dass die Erreger vermehrt durch männliche Tiere übertragen werden und die Übertragung durch aggressives Sozialverhalten beeinflusst wird (Hinson et al., 2004; Easterbrook et al. 2007; Hannah et al., 2008). Der Hauptübertragungsweg auf den Menschen ist indirekt über das Einatmen von Virus-kontaminierten Aerosolen der Nagetier-Ausscheidungen. Die Annahme einer indirekten Übertragung wird durch Untersuchungen bestätigt, die eine hohe Stabilität der Viren außerhalb des Reservoirwirts gezeigt haben (Kallio et al., 2006). Nagetier-Bisse repräsentieren einen alternativen, aber seltenen Übertragungsweg des Virus auf den Menschen (Douron et al., 1984). In der Regel ist jede Hantavirus-Art mit einer Nagetier-Art oder nahe verwandten Arten einer Gattung assoziiert (Tabelle 2). Diese Assoziation wird durch eine Koevolution von Hantaviren und Nagetier-Reservoiren erklärt. Neben den Nagetier-assoziierten Hantaviren stellte das *Thottapalayamvirus* (TPMV) lange Zeit das einzige Hantavirus dar, das aus einem Nicht-Nagetier-Reservoir, nämlich der Moschusspitzmaus *Suncus murinus*, isoliert worden ist (Carey et al., 1971). In jüngster Zeit sind jedoch eine Reihe weiterer Spitzmaus-assoziierten Hantaviren identifiziert worden, über deren potentielle Bedeutung als humane Krankheitserreger bisher nichts bekannt ist (Klempa et al. 2007; Song et al. 2007a,b ; Arai et al. 2007, 2008).

Tab. 2 Übersicht über die in Deutschland vorkommenden Hantaviren, deren Nagetier-Reservoir und Humanpathogenität.

Ordnung	Reservoirwirt*		Hantavirus-Art	Humanpathogenität	
	Familie	Unterfamilie			Art
Rodentia	Cricetidae	Arvicolinae	Rötelmaus (<i>Myodes glareolus</i>)	PUUV	HFRS/NE
			Feld- und Erdmaus (<i>Microtus arvalis</i> , <i>M. agrestis</i>)	TULV	HFRS**
	Muridae	Murinae	Brandmaus (<i>Apodemus agrarius</i>)	DOBV-Aa	HFRS
			Wanderratte (<i>Rattus norvegicus</i>)	SEOV	HFRS (?)***

HFRS, Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom; NE, Nephropathia epidemica (milde Form des HFRS, verursacht durch PUUV); PUUV, *Puumalavirus*; TULV, *Tulavirus*; DOBV, *Dobrava-Belgrad-Virus*; DOBV-Aa, *A. agrarius*-assoziiertes *Dobrava-Belgrad-Virus*; SEOV, *Seoulvirus*. *Taxonomie nach Wilson und Reeder (2005). **bisher wurde nur von einem Patienten mit TULV-Infektion berichtet. ***trotz eines Hinweises zum Vorkommen des SEOV in Wanderratten bisher kein Nachweis von humanen SEOV-Infektionen.

(Daten entnommen aus: Heiske et al., 1999; Essbauer et al., 2006, 2007a,b; Hofmann et al., 2008; Klempa et al., 2003; Meisel et al., 1998; Mentel et al., 1999; Pilaski et al., 1991, 1994; Schilling et al., 2007; Sibold et al., 2001; unsere unveröffentlichten Daten.)

Potentielle Hantavirus-Reservoirs in Deutschland sind die Rötelmaus (*Myodes glareolus*, vormals *Clethrionomys glareolus*), Feldmaus (*Microtus arvalis*) sowie Brand- und Gelbhalsmaus (*Apodemus agrarius* und *A. flavicollis*; siehe Tabelle 2). Zu Beginn unserer Untersuchungen war eine PUUV-Sequenz aus einer Rötelmaus aus Nordrhein-Westfalen und drei TULV-Sequenzen aus Feldmäusen aus Brandenburg bekannt (Heiske et al., 1999; Klempa et al., 2003). Der Reservoirwirt des DOBV in Deutschland war nicht identifiziert. Die Ähnlichkeit einer DOBV-Sequenz aus einem HFRS-Patienten aus Norddeutschland mit DOBV-Sequenzen aus Brandmäusen aus anderen Teilen Europas wies auf einen Ursprung des Virus aus der Brandmaus hin (Klempa et al., 2004). In Deutschland vorkommende kommensale Nager, wie Wanderratte (*Rattus norvegicus*) und Hausmaus (*Mus musculus*), Wildnager wie der Bisam (*Ondatra zibethicus*), aber auch Insektenfresser wie Spitzmäuse (Soricidae) könnten weitere Hantaviren beherbergen (Pilaski et al., 1991; Vahlenkamp et al., 1998; Song et al., 2007a).

3. Das Netzwerk “Nagetier-übertragene Pathogene” in Deutschland

Im Gegensatz zur gut dokumentierten Verbreitung von humanen Hantavirus-Infektionen gab es zum geografischen Vorkommen und zur Prävalenz bei Nagetier-Wirten nur wenige Untersuchungen. Darüber hinaus waren die Kenntnisse über die Schwankungen der Prävalenz und die Sequenzvariation der Hantaviren in den Nagetier-Reservoirs und die zugrundeliegenden molekularen Prozesse gering. Insbesondere der Einfluss von Dynamik, Übertragungs- und Migrationsprozessen in Nagetier-Populationen und der potentielle Einfluss von mikroklimatischen und Habitatfaktoren auf diese Prozesse waren ebenfalls nicht bekannt. Aus diesem Grund wurde das Netzwerk “Nagetier-übertragene Pathogene“ initiiert, das eine Plattform für eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Arbeitsgruppen unterschiedlichster Expertise darstellt. Die beteiligten Partner beschäftigen sich mit den Nagetieren selbst, d.h. deren Ökologie, Paläozoologie, Populationsgenetik, geografischer Verbreitung, Populationsdynamik und Bekämpfung sowie assoziierten Themen wie Klimaveränderungen, oder mit Nagetier-assoziierten viralen, bakteriellen und parasitären Erregern, insbesondere Zoonoseerregern.

Während der jetzigen “deskriptiven” Phase der Arbeit des Netzwerkes bestehen die vorrangigen Ziele in

- der Beschreibung der geografischen Verbreitung von Hantaviren und anderen Nagetier-assoziierten Zoonoseerregern in den Reservoirwirten,
- der Etablierung eines Monitoringprogramms für Hantaviren und andere Nagetier-assoziierte Erreger in Nagetier-Reservoirs,
- der Identifizierung und Charakterisierung von Hantaviren in Ausbruchsregionen,
- der Förderung von Studien zur Populationsdynamik von Nagern unter Einbeziehung potentieller Einflüsse klimatischer Faktoren und
- der Suche nach neuen Nagetier-Viren, die mögliche Modellviren für entsprechende humane Erreger darstellen könnten.

Die Nagetiere werden im Rahmen des Netzwerkes von unterschiedlichen Partnern gesammelt (Abb. 1). Der Aufbau eines möglichen Monitorings Nagetier-assoziiierter Erreger basiert auf regelmäßigen Monitoringfängen verschiedener forstlicher Einrichtungen, des Julius Kühn-Instituts (JKI), des Niedersächsischen Landesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES) und des Büsingen-Instituts (BI) der Universität Göttingen. Für die Ausbruchsuntersuchungen werden Nagetiere vor allem durch das Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr (IMB), das JKI, das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNI) und das Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) gefangen. Die Planung der Fänge erfolgt hierbei in enger Zusammenarbeit mit niedergelassenen Ärzten, lokalen und regionalen Gesundheitsämtern und dem RKI. Daneben unterstützen eine Reihe weiterer Institutionen und Kollegen das Netzwerk durch Bereitstellung von Nagetieren, so dass bisher Proben aus 12 Bundesländern in die Untersuchungen einbezogen werden konnten (Abb. 2A). Um eine möglichst breite Untersuchung der Nagetiere auf verschiedenste Zoonoseerreger zu ermöglichen, erfolgt die Sektion zentralisiert am FLI (bzw. IMB). Dazu werden die Nagetiere nach dem Fang zunächst bei den entsprechenden Partnern eingefroren und dann zum FLI (bzw. IMB) transportiert. Die Sektion und Entnahme der Organproben erfolgt nach einem Standardprotokoll (Abb. 3).

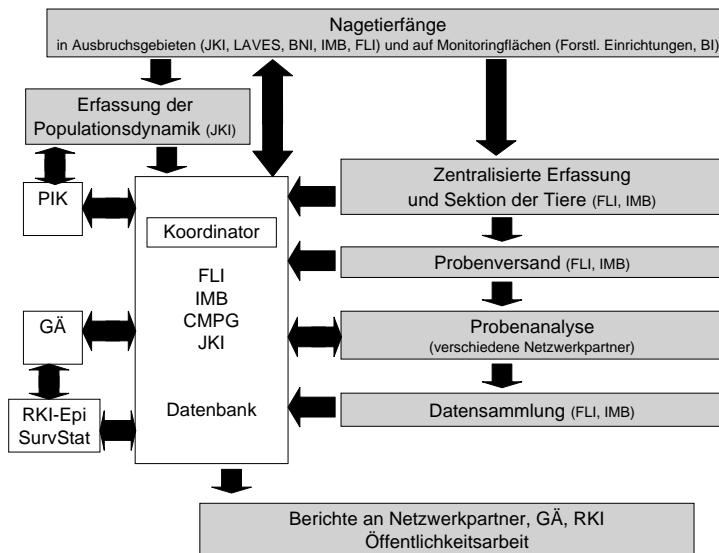


Abb. 1 Organisationsschema des Netzwerkes “Nagetier-übertragene Pathogene” in Deutschland. Abkürzungen: JKI, Julius Kühn-Institut; FLI, Friedrich-Loeffler-Institut; LAVES, Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; IMB, Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr; RKI, Robert Koch-Institut; BNI, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin; CMPG: Computational and Molecular Population Genetics; PIK, Potsdam-Institut für Klimafolgenforschung; BI, Büsingen-Institut; GÄ, Gesundheitsämter; Epi, Epidemiologie.

Für serologische Untersuchungen wird von jedem Tier aus der Brusthöhle Transudat entnommen. Organproben für RT-PCR- und PCR-Untersuchungen beinhalten Herz, Lunge, Leber, Niere, Milz, Ohren und Gehirn. Für spezielle Fragestellungen werden auch noch andere Organe entnommen, wie Darm, Lymphknoten oder Skelettmuskel. Während die Hantavirus-Untersuchungen am FLI und in Zusammenarbeit mit IMB und BNI durchgeführt werden, werden die Untersuchungen auf weitere Viren, Bakterien und Parasiten bei anderen Netzwerkpartnern durchgeführt (Abb. 1). Die zentralisierte Sektion sowie Erfassung der Tiere und der jeweiligen Untersuchungsergebnisse ermöglicht in Zukunft eine Kombination von Daten zu verschiedenen Zoonoseerregern sowie zu biologischen und populationsgenetischen Markern der Nager. Zur parallelen Validierung von serologischen und molekularbiologischen Hantavirus-Nachweismethoden erfolgte ein blinder Austausch entsprechender Probenmaterialien und ein anschließender Vergleich der Untersuchungsergebnisse (Essbauer et al., 2006).

4. Longitudinalstudien in Hantavirus-Ausbruchsregionen

Einen Schwerpunkt der Netzwerkaktivitäten bilden Untersuchungen von Nagetieren aus PUUV-Ausbruchsgebieten. Diese Studien konzentrierten sich in den vergangenen Jahren auf verschiedene Regionen in Baden-Württemberg (2007), verschiedene Teile Bayerns (Niederbayern, 2004 und 2005; Unterfranken, 2007), Nordrhein-Westfalen (Stadt Köln, 2005; ländliche Region bei Münster, 2007; Stadt Aachen, 2007) und Niedersachsen (ländliche Region bei Osnabrück, 2005; Tabelle 3, siehe Abb. 2).

Die Untersuchungen erfolgen nach einem standardisierten Protokoll. Zunächst wird ein serologisches Screening der Proben unter Verwendung eines indirekten Immunglobulin G (IgG)-ELISA auf der Basis eines rekombinanten PUUV-Nukleokapsidproteins (Essbauer et al., 2006) durchgeführt. Zur Verbesserung der diagnostischen Sensitivität wurde kürzlich zur Verwendung eines Nukleokapsidproteins eines deutschen PUUV-Stammes übergegangen (siehe Tabelle 4). Im zweiten Schritt erfolgt bei Lungenproben aller serologisch reaktiven Tiere eine PUUV-spezifische RT-PCR mit Hilfe S-Segment-spezifischer Primer (Essbauer et al., 2006; unsere unveröffentlichten Daten).

In allen genannten Ausbruchsregionen wurde bei den gefangenen Rötelmäusen serologisch und/oder molekularbiologisch eine hohe PUUV-Prävalenz beobachtet (Essbauer et al., 2006, 2007a,b; unsere unveröffentlichten Daten, Tabelle 3). So wurde bei Rötelmäusen, die während des Ausbruchs 2007 in fünf Landkreisen von Baden-Württemberg gefangen worden sind, eine Seroprävalenz von etwa 20 bis 76% beobachtet (Tabelle 3; unsere unveröffentlichten Daten). Ähnlich hohe Prävalenzen wurden während des Ausbruchs 2007 bei Nagetieren aus zwei Landkreisen Unterfrankens (Main-Spessart und Aschaffenburg) und einer ländlichen Region nahe Münster nachgewiesen (Tabelle 3; unsere unveröffentlichten Daten).

Die RT-PCR-Amplifikation und anschließende phylogenetische Analyse von partiellen S-Genom-Segment-Nukleotidsequenzen zeigte eine starke genetische Variabilität der PUUV-Stämme in Deutschland (Essbauer et al., 2006, 2007a,b; unsere unveröffentlichten Daten). So lag die Nukleotidsequenz-Divergenz zwischen Stämmen aus Niederbayern und Köln bei bis zu 16%. Dagegen zeigen PUUV-Sequenzen aus Rötelmäusen vom gleichen Fangort nur geringe Unterschiede (bis zu 3,1%; Essbauer et al., 2006, 2007a,b). Die Nukleotidsequenzdivergenz wird vor allem durch stille Nukleotid-austausche hervorgerufen, so dass die Aminosäuresequenz-Divergenz deutlich niedriger ist (Essbauer et al., 2006, 2007a,b; unsere unveröffentlichten Daten).

In ländlichen Regionen Bayerns und nahe Osnabrück sowie in der Stadt Köln sind 2004 bzw. 2005 Longitudinalstudien begonnen worden, die ein stabiles Vorkommen des PUUV in den lokalen Rötelmaus-Populationen zeigen. So wurden in Niederbayern in den Jahren 2004 und 2005 Rötelmäuse gefangen, von denen bei etwa 30% serologisch und molekularbiologisch PUUV-Infektionen nachgewiesen wurden (Essbauer et al., 2006; unsere unveröffentlichten Daten; siehe Tabelle 3). Im Kölner Stadtwald wurden bei einer ersten Untersuchung wegen des Auftretens einer Häufung humaner PUUV-Infektionen im April bis Juni 2005 Rötelmäuse gefangen, von denen mehr als 60% PUUV-positiv waren (Essbauer et al., 2007a,b). Nach einer Bekämpfung der Rötelmäuse im Juli/August 2005 (Ulrich et al., 2006) wurden im Dezember 2006/Januar 2007 und im Oktober/November 2007 erneut Rötelmäuse gefangen. Die serologische Analyse der Rötelmäuse zeigte Antikörperprävalenzen von 28,6% und 19,2% (unsere unveröffentlichten Daten). In einer ländlichen Region im Landkreis Osnabrück wurden bei 2 von 9 im Jahr 2005 gefangenen Rötelmäusen und bei 7 von 39 im Jahr 2007 gefangenen Rötelmäusen

PUUV-reaktive Antikörper nachgewiesen, während im Jahr 2006 bei keiner der 6 analysierten Rötelmäuse PUUV-reaktive Antikörper gefunden wurden (unsere unveröffentlichten Daten).

Tab. 3 Anzahl der gemeldeten *Puumalavirus*- und *Dobrava-Belgrad-Virus*-Fälle in ausgewählten Land- und Stadtkreisen der Bundesländer Baden-Württemberg, Bayern, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Mecklenburg-Vorpommern und Brandenburg in den Jahren 2001-2008 und Nachweis von Infektionen in den entsprechenden Nagetierwirten.

Bundesland	Land- oder Stadtkreis (LK, SK)	Zahl der gemeldeten Fälle ^a		Nachweis von Infektionen in Nagetierwirten ^b		
		PUUV	DOBV	Fangjahr	PUUV ^c	DOBV ^d
Baden-Württemberg	LK Ravensburg	5	0	2007	11/53 (20%) ^e	n.d.
	LK Heidenheim	148	0	2007	8/19 (42%) ^e	n.d.
	LK Schwäbisch Hall	12	0	2007	5/18 (27%) ^e	n.d.
	LK Böblingen	87	0	2007	23/30 (76,6%) ^f	n.d.
	LK Ludwigsburg	23	0	2007	2/3 ^f	n.d.
Bayern	LK Freyung-Grafenau	52	0	2004	10/29 (34,5%) ^f	n.d.
	LK Regen	18	0			
	LK Aschaffenburg	36	0	2007	7/30 (23,3%) ^f	n.d.
Niedersachsen	LK Main-Spessart	92	0	2007	3/8 (37,5%) ^f	n.d.
	LK Osnabrück	92	1	2005-2007	37/98 (37,8%) ^e	n.d.
	LK Lüneburg	0	1	2008	0	8/11 (72%) ^e
Nordrhein-Westfalen	SK Köln	75	0	2005-2007	29/72 (40,3%) ^e	n.d.
Brandenburg	LK Coesfeld	34	0	2007	5/14 (35%) ^e	0
	LK Ostprignitz-Ruppin (OPR)	0	0	2002, 2004, 2005	n.d.	4/33 (12%) ^e
Mecklenburg-Vorpommern	LK Nordvorpommern	1	0	2008	n.d.	6/18 (33%) ^e
	LK Demmin	0	0	2005-2006	n.d.	4/32 (13%) ^e
	LK Güstrow	0	3	2006	n.d.	5/224 (2,2%) ^e

^a Robert Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>, Datenstand: 05.11.2008; die aufgeführten Zahlen beinhalten auch importierte Fälle. ^b Daten entnommen aus Essbauer et al., 2006, 2007a,b; Hofmann et al., 2008 und unsere unveröffentlichten Daten. ^c Anzahl der positiven Rötelmäuse / Anzahl der untersuchten Rötelmäuse. ^d Anzahl der positiven Brand- und Gelbhalsmäuse / Anzahl der untersuchten Gelbhals- und Brandmäuse; n.d., *Apodemus*-Mäuse gefangen, bisher nicht analysiert; 0, keine Rötelmäuse oder *Apodemus*-Mäuse gefangen. ^e serologischer Nachweis von PUUV-reaktiven Antikörpern in Rötelmäusen bzw. DOBV-reaktiven Antikörpern in Brand- und Gelbhalsmäusen. ^f RT-PCR-Nachweis von PUUV

Tab. 4 Übersicht über die für die serologischen Untersuchungen verwendeten, rekombinant hergestellten Hantavirus-Nukleokapsidproteine.

Virus-Spezies	Stamm	Nukleokapsidprotein		Referenz
		Länge (Aminosäuren)	Vorhergesagtes Molekulargewicht (kDa)	
PUUV	Vranica/Hällnäs (PUUV-Vra) ^a	433	49,5	Dargeviciute et al., 2002
	Bawa (PUUV-Bawa) ^b	433	49,5	Mertens et al., in Vorbereitung
TULV	Moravia ^c	429	48,4	Mertens et al., in Vorbereitung
DOBV	DOBV-Af-Slovenia ^d	429	48,1	Razanskiene et al., 2004

PUUV, *Puumalavirus*; TULV, *Tulavirus*; DOBV, *Dobrava-Belgrad-Virus*; DOBV-Af, *A. flavicollis-assoziertes DOBV*, ^a Reip et al., 1995; ^b Essbauer et al., 2006; ^c Plyusnin et al., 1995; ^d Avsic-Zupanc et al., 1995.

5. Geografische Verbreitung und Monitoring von Hantaviren in Reservoirwirten

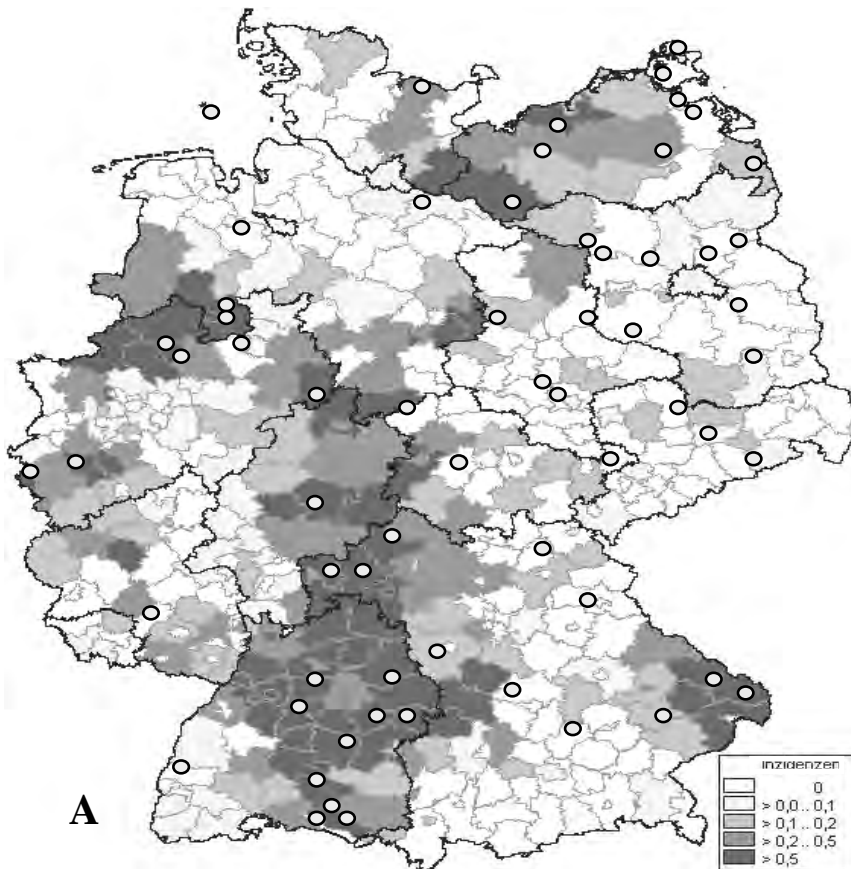
Ein zweiter Schwerpunkt der Untersuchungen zu Hantaviren besteht in der Etablierung eines Monitorings von Hantavirus-Infektionen bei Nagetieren an ausgewählten Fangorten. In einem ersten Schritt wurden jedoch zunächst Untersuchungen zur geographischen Verbreitung und Wirtsassoziation der drei in Deutschland vorkommenden Hantavirus-Arten, PUUV, TULV und DOBV, durchgeführt. Dazu wurden neben den Untersuchungen in Ausbruchs- und Endemiegebieten in Baden-Württemberg, Bayern, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen (siehe Kapitel 4.) auch Nagetiere aus Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Sachsen-Anhalt, Sachsen, Thüringen, Hessen, Schleswig-Holstein und Rheinland-Pfalz analysiert.

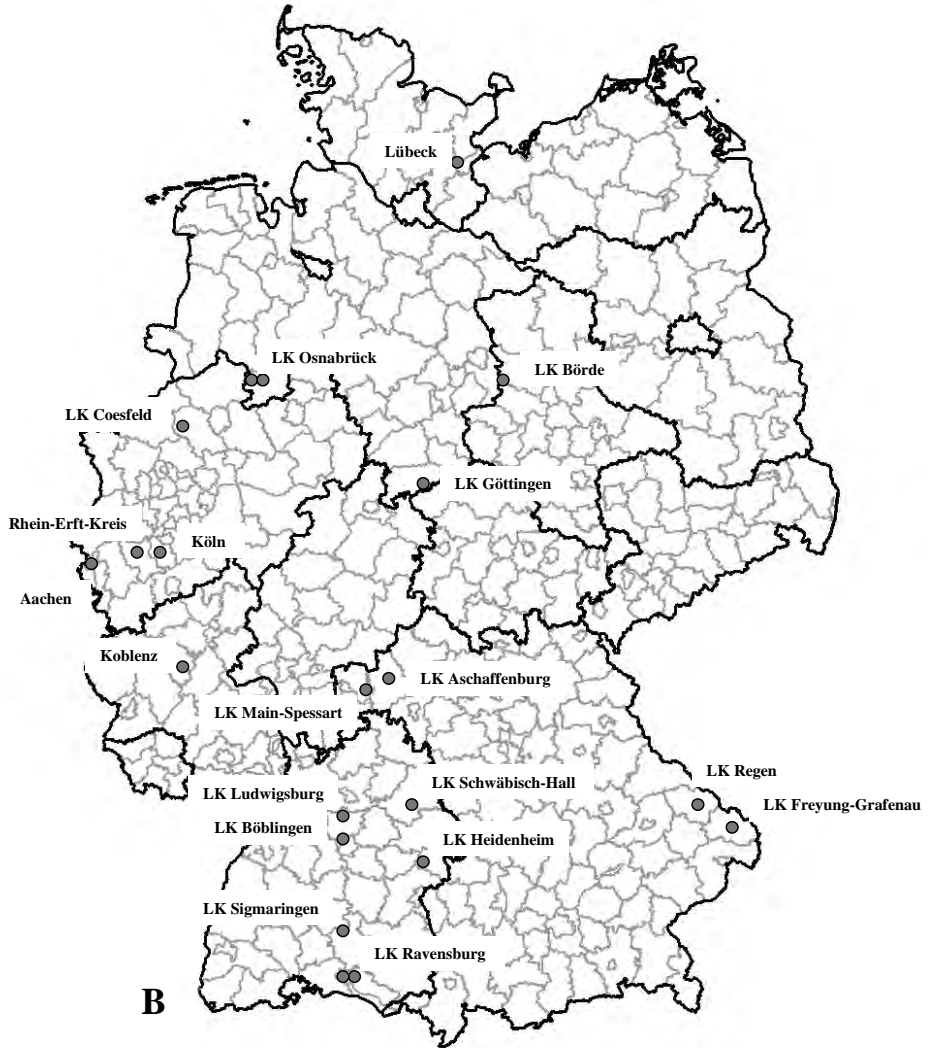
Das methodische Herangehen bei diesen Untersuchungen war ähnlich dem Vorgehen bei den Studien in den oben genannten Ausbruchsregionen. Zunächst wurde ein serologisches Screening der Nagetiere mit dem jeweiligen „homologen“ Hantavirus-Antigen durchgeführt. Somit wurden Rötelmäuse mit PUUV-Antigen, *Apodemus*-Mäuse mit DOBV-Antigen und *Microtus*-Mäuse mit TULV-Antigen (siehe Tabelle 4) untersucht. Im darauffolgenden Schritt erfolgte die Analyse von Lungenproben der Nagetiere mit einer entsprechenden S-Segment-spezifischen RT-PCR.

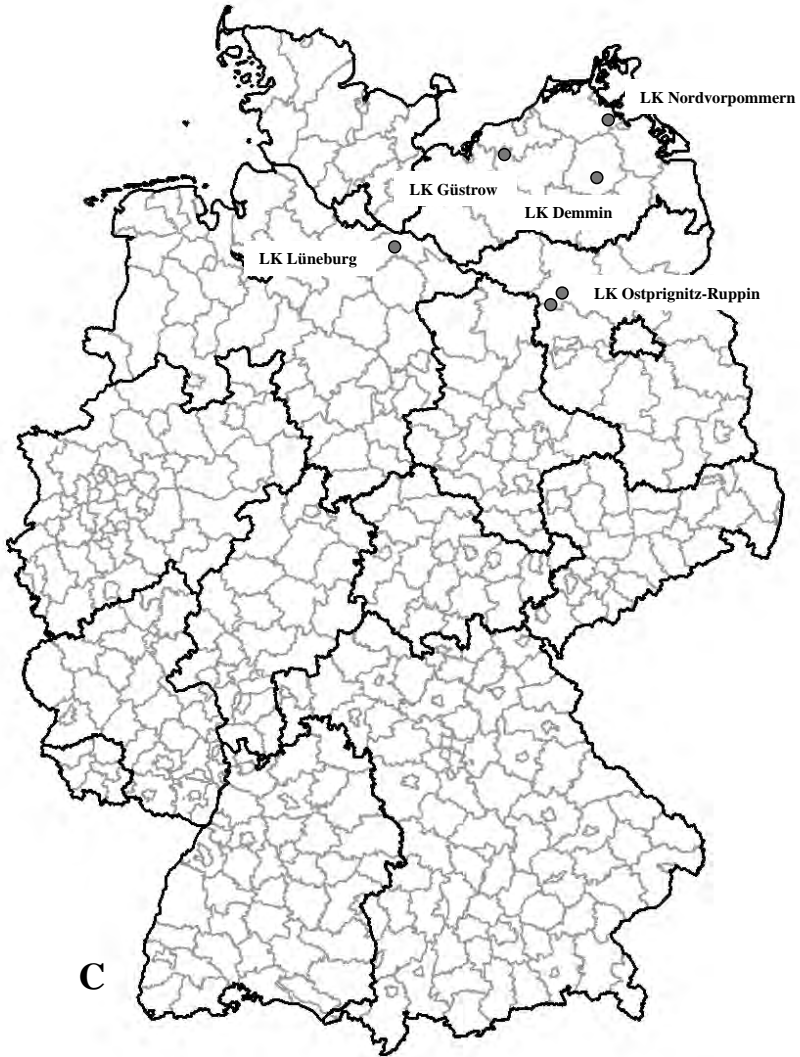
Neben den Untersuchungen in Ausbruchs- und Endemiegebieten (siehe Tabelle 3) wurden auch Rötelmäuse aus anderen Regionen auf das Vorkommen von PUUV-Infektionen untersucht. Bisher konnten PUUV-infizierte Rötelmäuse in Sachsen-Anhalt nachgewiesen werden (Abb. 2B; unsere unveröffentlichten Daten). Daneben wurden PUUV-positive Rötelmäuse in der Nähe von Lübeck und Koblenz gefunden (Schilling et al., 2007). Trotz der zum Teil geringen Prävalenz in einigen Regionen ist insgesamt von einer großen geografischen Verbreitung des PUUV in Deutschland auszugehen.

Serologische Untersuchungen zum Vorkommen von DOBV zeigten DOBV-reaktive Antikörper bei Brandmäusen im Landkreis Lüneburg und bei Brand- und Gelbhalsmäusen aus verschiedenen Landkreisen Mecklenburg-Vorpommerns und Brandenburgs (Abb. 2C; Tabelle 3). Interessanterweise wurden bei 8 von 11 (72 %) Brandmäusen, die am wahrscheinlichen Expositionsort eines HFRS-Patienten aus dem Landkreis Lüneburg gefangen wurden, serologische Hinweise auf eine DOBV-Infektion gefunden (Tabelle 3, unsere unveröffentlichten Daten). Während bisher nur in einem der vier untersuchten Landkreise Brandenburgs und Mecklenburg-Vorpommerns humane DOBV-Infektionen gemeldet wurden, sind bei Brand- und Gelbhalsmäusen aus allen vier Landkreisen DOBV-reaktive Antikörper mit einer Häufigkeit von etwa 2% bis 33% gefunden worden (unsere unveröffentlichten Daten). Insgesamt bestätigen diese Untersuchungen, dass sich die Verbreitung des DOBV wahrscheinlich auf das Verbreitungsgebiet der Brandmaus im östlichen und nordöstlichen Teil Deutschlands beschränkt.

TULV-Infektionen scheinen in *Microtus*-Mäusen in Deutschland ebenfalls weit verbreitet zu sein. So konnten TULV-Infektionen in Nagetieren aus Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Sachsen-Anhalt, Niedersachsen, Baden-Württemberg und Bayern nachgewiesen werden (Abb. 2D). Bei serologischen und RT-PCR-Untersuchungen von ca. 800 *Microtus*-Mäusen, die im Zeitraum 1994 - 2005 an mehreren Fangorten in Brandenburg und Niedersachsen gefangen worden sind, wurde erstmalig ein gleichzeitiges Vorkommen des TULV in Feldmaus (*Microtus arvalis*) und Erdmaus (*Microtus agrestis*) nachgewiesen (unsere unveröffentlichten Daten). Diese Ergebnisse stehen in Übereinstimmung mit dem Nachweis von TULV-Infektionen in diesen beiden *Microtus*-Arten in Kroatien (Scharninghausen et al., 2002). Zusammen mit dem Nachweis von TULV in *M. rossiaemerdionalis* (Plyusnin et al., 1994) und *M. subterraneus* (Song et al., 2002) deuten diese Befunde auf ein möglicherweise breiteres Reservoirwirt-Spektrum dieses Hantavirus hin. Die breite geografische Verbreitung des TULV in Nagetieren könnte auch zu einer größeren Anzahl humaner Infektionen führen, die bisher, wegen des möglicherweise sehr milden und unspezifischen Verlaufes der Infektionen und der ausschließlichen Verwendung des kreuzreaktiven PUUV-Antigens in der Diagnostik, bisher nicht bemerkt wurden.







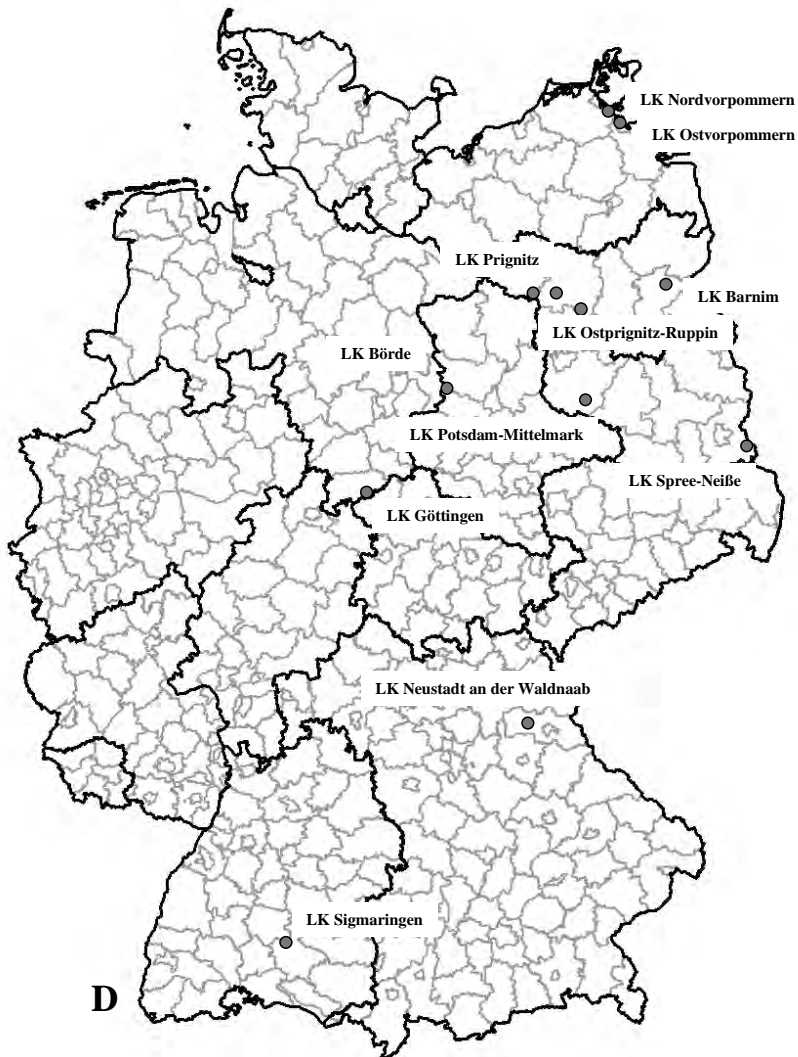


Abb. 2 Nagetier-Fangorte von Partnern des Netzwerkes (A) und geografische Verteilung von serologisch und/oder RT-PCR Hantavirus-positiven Rötelmäusen (B; Essbauer et al., 2006, 2007a,b; Heiske et al., 1999; Hofmann et al., 2008; Schilling et al., 2007 und unsere unveröffentlichten Daten), *Apodemus*-Mäusen (C; unsere unveröffentlichten Daten) und *Microtus*-Mäusen (D; Klempa et al., 2003 und unsere unveröffentlichten Daten) in Deutschland nach Landkreisen (LK). Der Hintergrund der Karte in (A) zeigt die kumulativen Inzidenzen von gemeldeten klinisch apparenten Hantavirus-Infektionen in Deutschland im Zeitraum 1. Januar 2001 – 27. Januar 2008 (Quelle: SurvStat, Robert Koch-Institut; <http://www3.rki.de/SurvStat>, Datenstand: 27.01. 2008).

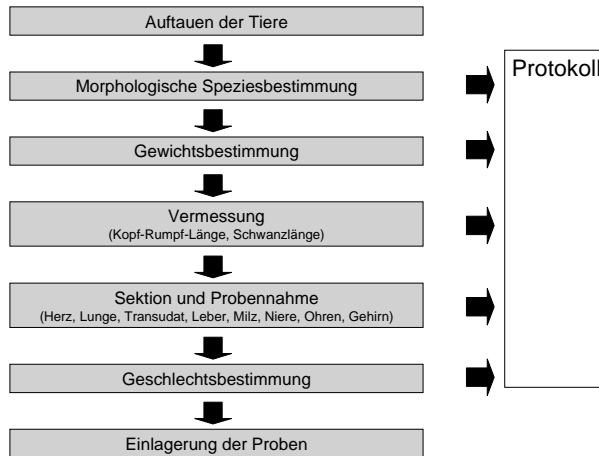


Abb. 3 Standardprotokoll für die Sektion von Nagetieren. Zusätzlich werden für spezifische Fragestellungen weitere Organe (Darm, Lymphknoten, Ganglien, Skelettmuskel) entnommen und Ektoparasiten gesammelt. Außerdem werden bei bestimmten Untersuchungen pathologische Veränderungen und Verletzungen, der auffällige Befall mit Endoparasiten und die Organgewichte dokumentiert.

6. Untersuchungen an Nagetier-Populationen in Deutschland

Die Verbreitung und Häufigkeit von Nagetier-assoziierten Erkrankungen wird, zumindest teilweise, durch Oszillationen in der demografischen Struktur und Dichte von Nagetier-Populationen und durch das Niveau der Migration zwischen Populationen bestimmt. Auch Habitateigenschaften können die Durchseuchung von Nagetier-Populationen mit Hantaviren beeinflussen (Olsson et al., 2005). Dieser Zusammenhang kann vermutlich durch die Wirkungen von Umweltfaktoren auf die Stabilität des Virus außerhalb des Reservoirwirts erklärt werden (Kallio et al., 2006). Somit hängt das Infektionsrisiko für die Bevölkerung nicht nur von der Populationsdichte des Reservoirwirts, sondern auch von den entsprechenden Habitatbedingungen, wo Hantavirus-infizierte Nagetiere leben, ab.

Die Dichte von Feldmaus-Populationen unterliegt saisonalen Fluktuationen, deren Ursachen bislang nicht geklärt sind (Tkadlec et al., 2001). Im Rahmen des Netzwerkes werden Untersuchungen zu Fluktuationen in der Populationsdichte von Feldmäusen durchgeführt, um die Populationsdynamik von Hantavirus-Reservoirwirten in Deutschland besser zu verstehen. Dazu wurden bereits Zeitreihen der Populationsabundanz von bis zu mehreren Jahrzehnten Länge für mehr als 20 Fangorte in Deutschland erfasst. Die initiale Auswertung einiger dieser Zeitreihen deutet auf eine Korrelation der Feldmaus-Dichte mit bestimmten Wetterbedingungen hin. Dabei spielen Schneefall und Sonnenscheindauer in bestimmten Monaten eine wichtige Rolle für die Populationsgröße im Herbst (unsere unveröffentlichten Daten). Der Einfluss von Wetterfaktoren auf die Populationsdynamik ist für andere eruptive Nagetier-Arten bereits belegt (Korpimäki et al., 2004).

Die Infektionsraten im Nagetier-Wirt und somit die Gefährdung der Bevölkerung hängen eng mit der Populationsdynamik von Nagetier-Populationen zusammen. Dabei können die Häufigkeit von Massenvermehrungen, deren Amplituden (maximale Populationsdichte) und die Größe von Ausbruchsregionen eine Rolle spielen. Erste Analysen von Zeitreihen-Daten weisen darauf hin, dass sich weder die Ausbruchsfrequenz noch die Amplituden in den vergangenen Jahrzehnten in ihrer räumlichen Verteilung verändert haben (unsere unveröffentlichten Daten). Im Gegensatz dazu zeigen jedoch jüngste Berichte aus Westdeutschland und Zentralspanien, dass Massenvermehrungen bei Feldmäusen in vorher wenig betroffenen Regionen auftreten.

Zeitreihen-Daten sollen insbesondere verwendet werden, um die Populationsdynamik ausgewählter Nager mit Umweltparametern zu korrelieren. Um potentielle Effekte von Klimaveränderungen auf die Populationsdynamik von Feldmäusen im regionalen Maßstab zu identifizieren, sollen zukünftig verschiedene Klimavariablen in die Betrachtungen einbezogen werden. Im Rahmen des Netzwerkes sollen diese Untersuchungen ausgeweitet werden, um Wechselwirkungen von Nager-Populations-

Dynamik, Epidemiologie und Evolution von Zoonoseerregern und dem Auftreten von Zoonosen beim Menschen zu studieren. Aus diesem Grund ist langfristig auch vorgesehen, an definierten Monitoringorten Fang-Wiederfang-Methoden einzusetzen.

Da gegenwärtig von einer Phase der globalen Erwärmung ausgegangen wird (Gerstengarbe und Werner, 2008), die sich wahrscheinlich in den folgenden Jahrzehnten fortsetzen wird (IPCC, 2007), ist die Untersuchung des Einflusses von klimatischen Bedingungen auf die Populationsentwicklung von Nagetieren von großer ökologischer und gesundheitspolitischer Relevanz. Die bisher beobachteten Klimaveränderungen sind in Mitteleuropa und somit vor allem in Deutschland besonders ausgeprägt. So haben beispielsweise die Häufigkeit, Intensität und Dauer von sogenannten westlichen Klimakreislaufmustern seit Beginn der 1970er Jahre signifikant zugenommen, was sich in wärmeren und feuchteren Wintern widerspiegelt (Werner et al., 2000). Es gibt gegenwärtig eine Reihe von regionalen Klimamodellen, die zur Entwicklung von Szenarien für Feldmaus-Populationen verwendet werden können (z.B. Orłowsky et al., 2008). Auf der Basis dieser Szenarien könnten Vorhersagemodelle für die langfristige Entwicklung der Populationsdichte von Feldmäusen (und anderen Nagetier-Arten) entwickelt werden, die im Rahmen der hier vorgestellten Longitudinalstudien geprüft werden könnten.

Im Rahmen des Netzwerkes werden auch Untersuchungen zur Migration von Individuen zwischen Nagetier-Populationen durchgeführt. Diese Migrationen sind nicht nur eine Folge der Dynamik lokaler Populationen, sondern bilden sehr wahrscheinlich auch eine Grundlage für die Verbreitung von Erregern zwischen Wirtspopulationen. Die Untersuchungen zur genetischen Struktur von Nagetier-Populationen und den Interaktionen zwischen verschiedenen benachbarten Populationen erfordern die Anwendung moderner populationsgenetischer und phylogenetischer Methoden (Excoffier und Heckel, 2006). Mit Hilfe dieser Methoden wurde eine starke Differenzierung von Feldmaus-Populationen in einem geografisch kleinen Gebiet gezeigt (Heckel et al. 2005; Schweizer et al. 2007). Diese Beobachtungen und verhaltensbiologische Untersuchungen (Jacob und Hempel, 2003) deuten darauf hin, dass die Einwanderung von Individuen fremder Populationen in etablierte Populationen selten ist und Individuen dieser Art nur geringe Entfernungen zurücklegen. Gegenwärtig ist unklar, inwieweit sich die starke genetische Differenzierung innerhalb einer Nagetier-Art (Fink et al., 2004, 2006) auch in der Divergenz der mit dieser Art assoziierten Krankheitserreger widerspiegelt. Aus diesem Grund sind vergleichende Untersuchungen im Rahmen dieses Netzwerkes besonders interessant, weil bei den oben erwähnten Longitudinalstudien verschiedene Nagetier-Reservoir und Nagetier-assoziierte Erreger von gleichen Lokalisationen simultan analysiert werden sollen.

7. Schlussfolgerungen

Das hier vorgestellte Netzwerk "Nagetier-übertragene Pathogene" stellt eine Plattform für eine synergistische Zusammenarbeit von Zoologen, Epidemiologen, Virologen, Genetikern, Mikrobiologen, Parasitologen, Evolutionsbiologen, Ökologen sowie Tierärzten und Ärzten dar. Nur durch diese umfangreiche interdisziplinäre Zusammenarbeit von Arbeitsgruppen unterschiedlichster Expertise kann die Komplexität der Interaktionen von Zoonoseerregern, Reservoirwirten und dem Menschen hinreichend erforscht werden. Die Untersuchungen im Netzwerk konzentrieren sich sowohl auf die Suche nach Ursachen für Ausbrüche humaner Infektionen als auch auf den Aufbau eines Monitorings von Zoonoseerregern in Nagetier-Reservoiren.

Die Zentralisierung von Sektion, Probensammlung, Probenversand und Dokumentation ermöglicht eine koordinierte Studie zu biologischen Parametern der Nager und der Nagetier-assoziierten Krankheitserreger. Eine zukünftig zu schaffende Datenbank für die Erfassung aller verfügbaren Daten wird helfen, potentielle Interaktionen von verschiedenen Erregern zu finden und diese mit populationsgenetischen Markern der Nagetiere zu assoziieren. Die bereits begonnenen Longitudinalstudien in verschiedenen geografischen Regionen werden wichtige Erkenntnisse zu Evolutionsprozessen bei Hantaviren und anderen Nagetier-assoziierten Zoonoseerregern und den zugrunde liegenden Mechanismen in Nagetier-Populationen liefern. Hinsichtlich der zu erwartenden globalen Veränderungen des Klimas sollten diese Langzeitstudien zukünftig auch Aussagen zum Einfluss klimatischer Bedingungen auf Nagetier-Populationen und den mit ihnen assoziierten Krankheitserregern ermöglichen.

Neben den hier vorgestellten Untersuchungen zu Hantaviren sind im Rahmen des Netzwerkes Studien zum Vorkommen von anderen viralen, bakteriellen und parasitären Nagetier-assoziierten Zoonose-

erregern begonnen worden. Zu den in die Untersuchungen einbezogenen Erregern zählen solche mit einem den Hantaviren ähnlichen Übertragungsweg (Arenaviren und Leptospiren), solche mit Übertragungswegen, bei denen Haus- und Nutztiere eine Rolle spielen (Kuhpockenviren) aber auch Arthropoden-übertragene Erreger (Frühsummer-Meningo-Enzephalitis-Virus, Rickettsien und Borrelien). Daneben werden Erreger betrachtet, die über Lebensmittel oder einen bisher nicht genauer bekannten Übertragungsweg, bei dem Nagetiere aber vermutlich als Reservoir dienen, verbreitet werden (Hepatitis E-Virus und verschiedene bakterielle Durchfallerreger). Neben den Untersuchungen zu bekannten Zoonoseerregern werden die Nagetier-Proben auch zur Suche nach neuen Viren verwendet, die als Modell für andere human- oder tierpathogene Erreger dienen können. So wurden beispielsweise bei der Untersuchung von Nagetieren insgesamt 17 neue β - und 21 neue γ -Herpesviren bei unterschiedlichen Nagetier-Arten gefunden (Ehlers et al., 2007).

Zur weiteren Ausgestaltung der Zusammenarbeit im Netzwerk fand im November 2008 erstmalig ein Workshop der Netzwerkpartner am FLI statt. Diese Veranstaltung soll zukünftig in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.

Danksagung

Die Autoren möchten sich ganz herzlich bei allen weiteren Partnern des Netzwerkes "Nagetier-übertragene Pathogene", des Arbeitskreises „Mäuse im Forst“ und den anderen Kooperationspartnern bedanken. Unser Dank gilt insbesondere allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern von forstlichen Einrichtungen in den verschiedenen Bundesländern, die unsere Untersuchungen durch die Bereitstellung von Nagetier-Proben unterstützen. Die Untersuchungen im Labor von R.G. Ulrich werden durch das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV), Forschungsvorhaben 07HS027, finanziell unterstützt. Jonas Schmidt-Chanasit, Mathias Schlegel, Kati Sevke, Thomas Büchner und Daniel Masur danken dem Förderverein des Friedrich-Loeffler-Instituts und der Paul und Ursula Klein-Stiftung für die Unterstützung.

Literatur

- Antoniadis, A., Pilaski, J., Klein, H., Zöller, L., Gorschewski, O. (1985) Serologic evidence for Korean Haemorrhagic Fever in Western Germany. *Zbl Bakt Hyg A* 260: 459.
- Arai, S., Song, J.W., Sumibcay, L., Bennett, S.N., Nerurkar, V.R., Parmenter, C., Cook, J.A., Yates, T.L., Yanagihara, R. (2007): Hantavirus in northern short-tailed shrew, United States. *Emerg Infect Dis* 13: 1420-1423.
- Arai, S., Bennett, S.N., Sumibcay, L., Cook, J.A., Song, J.W., Hope, A., Parmenter, C., Nerurkar, V.R., Yates, T.L., Yanagihara, R. (2008): Phylogenetically distinct hantaviruses in the masked shrew (*Sorex cinereus*) and dusky shrew (*Sorex monticolus*) in the United States. *Am J Trop Med Hyg* 78: 348-351.
- Avsic-Zupanc, T., Toney, A., Anderson, K., Chu, Y.K., Schmaljohn, C. (1995): Genetic and antigenic properties of Dobrava virus: a unique member of the *Hantavirus* genus, family *Bunyaviridae*. *J Gen Virol* 76: 2801-2808.
- Carey, D.E., Reuben, R., Panicker, K.N., Shope, R.E., Myers, R.M. (1971): Thottapalayam virus: a presumptive arbovirus isolated from a shrew in India. *Indian J Med Res* 59: 1758-1760.
- Dargeviciute, A., Brus, S.K., Sasnauskas, K., Krüger, D.H., Meisel, H., Ulrich, R., Lundkvist, Å. (2002): Yeast-expressed Puumala hantavirus nucleocapsid protein induces protection in a bank vole model. *Vaccine* 20: 3523-3531.
- Douron, E., Moriniere, B., Matheron, S., Girard, P.M., Gonzalez, J.P., Hirsch, F., McCormick, J.B. (1984): HFRS after a wild rodent bite in the Haute-Savoie and risk of exposure to Hantaan-like virus in a Paris laboratory. *Lancet* 1: 676-677.
- Easterbrook, J.D., Kaplan, J.B., Glass, G.E., Pletnikov, M.V., Klein, S.L. (2007): Elevated testosterone and reduced 5-HIAA concentrations are associated with wounding and hantavirus infection in male Norway rats. *Horm Behav* 52: 474-481.
- Ehlers, B., Kuchler, J., Yasmum, N., Dural, G., Schmidt-Chanasit, J., Jäkel, T., Matuschka, F.-R., Richter, D., Essbauer, S., Hughes, D.J., Summers, C., Bennett, M., Stewart, J.P., Ulrich, R.G. (2007): Identification of novel rodent herpesviruses, including the first gammaherpesvirus of *Mus musculus*. *J Virol* 81: 8091-8100.
- Essbauer, S.S., Schmidt, J., Conraths, F.J., Friedrich, R., Koch, J., Hautmann, W., Pfeffer, M., Wölfel, R., Finke, J., Dobler, G., Ulrich, R.G. (2006): A new Puumala hantavirus subtype in rodents associated with an outbreak of Nephropathia epidemica in South-East Germany in 2004. *Epidemiol Infect* 134: 1333-1344.

- Essbauer, S.S., Schmidt-Chanasit, J., Madeja, E.L., Wegener, W., Friedrich, R., Petraityte, R., Sasnauskas, K., Jacob, J., Koch, J., Dobler, G., Conraths, F.J., Pfeffer, M., Pitra, C., Ulrich, R.G. (2007a): Nephropathia epidemica outbreak in a metropolitan area, Germany. *Emerg Infect Dis* 13: 1271-1273.
- Essbauer, S.S., Schmidt-Chanasit, J., Madeja, E.L., Wegener, W., Friedrich, R., Koch, J., Conraths, F.J., Pfeffer, M., Ulrich, R.G., Dobler, G. (2007b): Aufklärung von ungewöhnlichen Krankheitsausbrüchen: Zum Ausbruch von Puumala Virus-bedingter Nephropathia epidemica in einer deutschen Großstadt. *Wehrmed Mschr* 51: 325-329.
- Excoffier, L., Heckel, G. (2006): Computer programs for population genetics data analysis: a survival guide. *Nature Rev Genet* 7: 745 - 758.
- Fink, S., Excoffier, L., Hecke, J.G. (2004): Mitochondrial gene diversity in the common vole *Microtus arvalis* shaped by historical divergence and local adaptations. *Mol Ecol* 13: 3501-3514.
- Fink, S., Excoffier, L., Heckel, G. (2006): Mammalian monogamy is not controlled by a single gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 10956-10960.
- Gerstengarbe, F.-W., Werner, P.C. (2008): Climate development in the last century – global and regional. *Int J Med Microbiol.* (in press).
- Hannah, M.F., Bajic, V.B., Klein, S.L. (2008): Sex differences in the recognition of and innate antiviral responses to Seoul virus in Norway rats. *Brain Behav Immun* 22: 503-516.
- Heckel, G., Burri, R., Fink, S., Desmet, J.-F., Excoffier, L. (2005): Genetic structure and colonization processes in European populations of the common vole *Microtus arvalis*. *Evolution* 59: 2231-2242.
- Heiske, A., Anheier, B., Pilaski, J., Volchkov, V.E., Feldmann, H. (1999): A new *Clethrionomys*-derived hantavirus from Germany: evidence for the distinct genetic sublineages of Puumala viruses in Western Europe. *Virus Res* 61: 101-112.
- Hinson E.R., Shone, S.M., Zink, M.C., Glass, G.E., Klein, S.L. (2004): Wounding: the primary mode of Seoul virus transmission among male Norway rats. *Am J Trop Med Hyg* 70: 310-317.
- Hofmann, J., Meisel, H., Klempa, B., Vesenbeckh, S.M., Beck, R., Michel, D., Schmidt-Chanasit, J., Ulrich, R.G., Grund, S., Enders, G., Krüger, D.H. (2008): Molecular epidemiology of a large hantavirus outbreak in Germany, 2007. *Emerg Infect Dis* 14: 850-852.
- IPCC (2007): IPCC 4th Assessment Report AR4, IPCC Secretariat, World Meteorological Organization, Switzerland.
- Jacob, J., Hempel, N. (2003): Effects of farming practices on spatial behaviour of common voles. *J Ethol* 21: 45-50.
- Kallio, E.R., Klingstrom, J., Gustafsson, E., Manni, T., Vaheri, A., Henttonen, H., Vapalahti, O., Lundkvist, A. (2006): Prolonged survival of Puumala hantavirus outside the host: evidence for indirect transmission via the environment. *J Gen Virol* 87: 2127-2134.
- Kallio, E.R., Voutilainen, L., Vapalahti, O., Vaheri, A., Henttonen, H., Koskela, E., Mappes, T. (2007): Endemic hantavirus infection impairs the winter survival of its rodent host. *Ecology* 88: 1911-1916.
- Kimmig, P., Silva Gonzalez, R., Backe, H., Brockmann, S., Oehme, R., Ernst, E., Mackenstedt, U. (2001): Epidemiologie von Hantaviren in Baden-Württemberg. *Gesundheitswesen* 63: 107-112.
- Klempa, B., Meisel, H., Räh, S., Bartel, J., Ulrich, R.G., Krüger, D.H. (2003): Occurrence of renal and pulmonary syndrome in a region of North-East Germany where Tula hantavirus circulates. *J Clin Microbiol* 41: 4894-4897.
- Klempa, B., Schütt, M., Auste, B., Ulrich, R.G., Meisel, H., Krüger, D.H. (2004): First molecular identification of human Dobrava virus infection in Central Europe. *J Clin Microbiol* 42: 1322-1325.
- Klempa, B., Fichet-Calvet, E., Lecompte, E., Auste, B., Aniskin, V., Meisel, H., Barriere, P., Koivogui, L., ter Meulen, J., Krüger, D.H. (2007): Novel hantavirus sequences in shrew, Guinea. *Emerg Infect Dis* 13: 520-522.
- Korpimäki, E., Brown, P.R., Jacob, J., Pech, R.P. (2004): The puzzles of population cycles and outbreaks of small mammals solved? *Bioscience* 54: 1071-1079.
- Meisel, H., Lundkvist, Å., Gantzer, K., Bär, W., Sibold, C., Krüger, D.H. (1998): First case of infection with hantavirus Dobrava in Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17: 884-885.
- Mentel, R., Bordihn, N., Wegner, U., Wendel, H., Niklasson, B. (1999): Hantavirus Dobrava infection with pulmonary manifestation. *Med Microbiol Immunol* 188: 51-53.
- Olsson, G.E., White, N., Hjältén, J., Ahlm, C. (2005): Habitat factors associated with bank voles (*Clethrionomys glareolus*) and concomitant hantavirus in northern Sweden. *Vector-borne Zoonotic Dis* 5: 315-323.
- Orlowsky, B., Gerstengarbe, F.-W., Werner, P.C. (2008): A resampling scheme for regional climate simulations and its performance compared to a dynamical RCM. *Theor Appl Climatol* (in press).

- Pilaski, J., Ellerich, C., Kreutzer, T., Benik, W., Lewandowski, B., Lang, A., Autenrieth, I.B., Vanek, E. (1991): Endemisches Vorkommen des Hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom (HFRS) in der Bundesrepublik Deutschland. *Z ärztl Fortbild (Jena)* 85: 869-874.
- Pilaski, J., Feldmann, H., Morzunov, S., Rollin, P.E., Ruo, S.L., Lauer, B., Peters, C.J., Nichol, S.T. (1994): Genetic identification of a new Puumala virus strain causing severe haemorrhagic fever with renal syndrome in Germany. *J Infect Dis* 170: 1456-1462.
- Plyusnin, A., Vapalahti, O., Lankinen, H., Lehvälaiho, H., Apekina, N., Myasnikov, Y., Kallio-Kokko, H., Henttonen, H., Lundkvist, A., Brummer-Korvenkontio, M., Gavrilovskaya, I., Vaheiri, A. (1994): Tula virus: a newly detected hantavirus carried by European common voles. *J Virol* 68: 7833-7839.
- Razanskiene, A., Schmidt, J., Geldmacher, A., Ritz, A., Niedrig, M., Lundkvist, Å., Krüger, D.H., Meisel, H., Sasnauskas, K., Ulrich, R.G. (2004): High yields of stable and highly pure nucleocapsid proteins of different hantaviruses can be generated in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biotechnol* 111: 319-333.
- Reip, A., Haring, B., Sibold, C., Stohwasser, R., Bautz, E.K., Darai, G., Meisel, H., Krüger, D.H. (1995): Coding strategy of the S and M genomic segments of a hantavirus representing a new subtype of the Puumala serotype. *Arch Virol* 140: 2011-2026.
- Rieger, M.A., Nübling, M., Hofmann, F. (2005): Berufliche Gefährdung der Landwirte durch Hantaviren. *Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Fb* 1036.
- Scharninghausen, J.J., Pfeffer, M., Meyer, H., Davis, D.S., Honeycutt, R.L., Faulde, M. (2002): Genetic evidence for Tula virus in *Microtus arvalis* and *Microtus agrestis* populations in Croatia. *Vector-Borne Zoonotic Dis* 2: 19-27.
- Schilling, S., Emmerich, P., Klempa, B., Auste, B., Schnaith, E., Schmitz, H., Krüger, D.H., Günther, S., Meisel, H. (2007): Hantavirus outbreak in Germany: Limitations of routine serological diagnostics and clustering of virus sequences of human and rodent origin. *J Clin Microbiol* 45: 3008-3014.
- Schweizer, M., Excoffier, L., Heckel, G. (2007): Fine-scale genetic structure and dispersal patterns in the common vole *Microtus arvalis*. *Mol Ecol* 16: 2463-2473.
- Sibold, C., Ulrich, R.G., Labuda, M., Lundkvist, Å., Martens, H., Schütt, M., Gerke, P., Leitmeyer, K., Meisel, H., Krüger, D.H. (2001): Dobrava hantavirus causes hemorrhagic fever with renal syndrome in central Europe and is carried by two different *Apodemus* mice species. *J Med Virol* 63: 158-167.
- Song, J.W., Gligic, A., Yanagihara, R. (2002): Identification of Tula hantavirus in *Pitymys subterraneus* captured in the Cacak region of Serbia-Yugoslavia. *Int J Infect Dis* 6: 31-36.
- Song, J.W., Gu, S.H., Bennett, S.N., Arai, S., Puorger, M., Hilbe, M., Yanagihara, R. (2007a): Seewis virus, a genetically distinct hantavirus in the Eurasian common shrew (*Sorex araneus*). *Virol J* 4: 114.
- Song, J.W., Kang, H.J., Song, K.J., Truong, T.T., Bennett, S.N., Arai, S., Truong, N.U., Yanagihara, R. (2007b): Newfound hantavirus in Chinese mole shrew, Vietnam. *Emerg Infect Dis* 13: 1784-1787.
- Tkadlec, E., Stenseth, N.C. (2001): A new geographical gradient in vole population dynamics. *Proc Royal Soc London* 268: 1547-1552.
- Ulrich, R.G., Meisel, H., Schütt, M., Schmidt, J., Kunz, A., Klempa, B., Niedrig, M., Kimmig, P., Pauli, G., Krüger, D.H., Koch, J. (2004): Verbreitung von Hantavirusinfektionen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 47: 661-670.
- Ulrich, R.G., Essbauer, S.S., Wenk, M., Schmidt, J., Pelz, H.-J., Jacob, J., Wegener, W., Madeja, E.L., Bender, U., Bradt, K., Quast, H., Koch, J., Groschup, M., Conraths, F.J., Dobler, G., Mettenleiter, T.C. (2006): Zoonoseforschung: Hantaviren und Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“. *Pest Control News* 33: 6-9.
- Vahlenkamp, M., Müller, T., Tackmann, K., Löschner, U., Schmitz, H., Schreiber, M. (1998): The muskrat (*Ondatra zibethicus*) as a new reservoir for Puumala-like hantavirus strains in Europe. *Virus Res* 57: 139-150.
- Werner, P.C., Gerstengarbe, F.-W., Fraedrich, K., Oesterle, H. (2000): Recent climate change in the North Atlantic/European sector. *Intern J Climatol* 20: 463-471.
- Wilson, D.E., Reeder, D.M. (2005): *Mammal Species of the World*. Johns Hopkins University Press.
- Zeier, M., Andrassy, K., Waldherr, R., Ritz, E. (1986): Akutes Nierenversagen durch Hantavirus. Fallbeobachtung in der Bundesrepublik. *Dtsch Med Wochenschr* 111: 207-210.
- Zöller, L., Faulde, M., Meisel, H., Ruh, B., Kimmig, P., Schelling, U., Zeier, M., Kulzer, P., Becker, C., Roggendorf, M., Bautz, E.K.F., Krüger, D.H., Darai, G. (1995): Seroprevalence of hantavirus antibodies in Germany as determined by a new recombinant enzyme immunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 14: 305-313.