

11. Hantaviren in Mitteleuropa - Hantaviruses in Central Europe

Ulrich, R. G.

Summary

During the years 2001 - 2015, a total of 10 128 human hantavirus cases were registered by the Robert Koch-Institut (Robert Koch-Institut: SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, data as of 16 August 2016). The number of recorded cases shows strong oscillations between the years with major peaks in 2007, 2010 and 2012. Compared to the years 2013 and 2014, the number of hantavirus disease cases in 2015 was higher, most likely due to a beech mast in the year before. At least three rodent-borne hantavirus species are present in Germany: The majority of human cases are caused by Puumala virus (PUUV) with the bank vole (*Myodes glareolus*) as reservoir. Additional human infections by the striped field mouse-associated Dobrava-Belgrade virus, genotype Kurkino, were documented in northern, north-eastern and eastern Germany. Tula virus was detected by molecular analysis in the reservoir, the common vole *Microtus arvalis*, but frequently also in other vole species. Little is known about potential human infections with this virus. Molecular biological and serological investigations of bank voles at different trapping sites in the district Osnabrück, Lower Saxony, indicated a stable occurrence of PUUV with prevalences of up to 100%. Several virus strains were found to persist through multiple years in the local bank vole populations, but also a high temporal turnover of virus strains in the local bank vole populations was observed.

Zusammenfassung

Im Zeitraum von 2001 bis 2015 wurde durch das Robert Koch-Institut (RKI) eine Gesamtzahl von 10 128 humanen Hantavirus-Erkrankungen erfasst (RKI: SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>,

Abfragedatum: 16.08.2016). Die Anzahl der gemeldeten Fälle zeigte starke Schwankungen mit den höchsten Fallzahlen in den Jahren 2007, 2010 und 2012. Im Vergleich zu den beiden Vorjahren, war die Zahl der Hantavirus-Erkrankungen in 2015 höher, was möglicherweise auf eine Buchenmast im Jahr 2014 zurückgeführt werden kann. In Deutschland kommen mindestens drei Nagetier-assoziierte Hantavirus-Arten vor: Die Mehrzahl der humanen Erkrankungen werden durch das Puumalavirus (PUUV) verursacht, das von der Rötelmaus (*Myodes glareolus*) übertragen wird. Humane Infektionen mit dem Brandmaus-assoziierten Dobrava-Belgrad-Virus, Genotyp Kurkino, wurden in Nord-, Nordost- und Ostdeutschland gefunden. Tulavirus wurde bei molekularen Analysen im Reservoirwirt, der Feldmaus *Microtus arvalis*, aber auch in verwandten Wühlmausarten nachgewiesen. Zu humanen Infektionen mit diesem Virus ist bisher wenig bekannt. Molekularbiologische und serologische Untersuchungen an Rötelmäusen von verschiedenen Fangorten im Landkreis Osnabrück, Niedersachsen, zeigten ein stabiles Vorkommen des PUUV mit Prävalenzen von bis zu 100 %. Die Untersuchungen zeigten einerseits die Persistenz bestimmter PUUV-Stämme über mehrere Jahre, aber andererseits auch das Auftauchen und Verschwinden anderer Virusstämme.

Erreger/Epidemiologie

Bei den Vertretern der Gattung *Hantavirus*, Familie *Bunyaviridae*, handelt es sich um behüllte Viren mit einem Negativstrang-RNA-Genom. Verschiedene Nagetiere bilden das Reservoir für humanpathogene Hantaviren. Die persistent infizierten Reservoirtiere scheiden das Virus mit

Speichel, Kot und Urin aus. Das Virus scheint außerhalb des Wirtes über mehrere Wochen stabil zu sein. Entsprechend kann eine indirekte Übertragung durch aerogene Aufnahme von viruskontaminiertem Staub erfolgen. Bei humanen Infektionen kann es zu unterschiedlich schweren Krankheitsverläufen kommen, die durch Fieber, grippale Symptome, akutes Nierenversagen und/oder schwere Lungenfunktionsstörungen gekennzeichnet sind. Die geografische Verbreitung der Viren folgt dem Vorkommen des jeweiligen Reservoirs.

Humane Hantavirus-Infektionen wurden erstmals in den 1980er Jahren in Deutschland beschrieben (siehe Ulrich et al., 2004). Seit der Einführung der Meldepflicht wurden dem Robert Koch-Institut für den Zeitraum von 2001 bis 2015 insgesamt 10 128 Hantavirus-Infektionen gemeldet (Robert Koch-Institut: SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 16.08.2016). Die Zahl der jährlich gemeldeten Fälle schwankte dabei stark; die höchsten Zahlen wurden in den Jahren 2007, 2010 und 2012 registriert (siehe Reil et al., 2015; Tabelle 1). Die Mehrzahl der gemeldeten Fälle ist auf autochthone Infektionen mit dem Puumalavirus (PUUV) zurückzuführen und wurde in Baden-Württemberg, Bayern, Nordrhein-Westfalen und Niedersachsen registriert. Die geografische Verteilung der gemeldeten Fälle zeigt Landkreise mit sehr hohen Inzidenzen, während in einigen Landkreisen bisher keine oder nur wenige Hantavirus-Infektionen gemeldet wurden.

Im Vergleich zu den beiden Vorjahren war die Zahl der gemeldeten Fälle im Jahr 2015 erhöht. Die beobachtete erhöhte Fallzahl könnte auf eine Buchenmast, d. h. eine sehr starke Fruktifikation der Buche, im Jahr 2014 zurückzuführen sein (Reil et al., 2015). In den Jahren 2009 und 2011 ist ebenfalls eine Buchenmast registriert worden, die in den jeweiligen Folgejahren mit Massenvermehrungen der Rötelmaus und einem gehäuften

Auftreten von humanen PUUV-Fällen assoziiert war.

Forschung

Im Rahmen einer langjährigen Zusammenarbeit mit dem Niedersächsischen Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES) werden seit dem Jahr 2005 im Landkreis Osnabrück, einem Hantavirus-Endemiegebiet in Niedersachsen, an mehreren Fangorten Nagetiere gefangen. Durch eine kombinierte Primer-walking- und RNA-Ligationsbasierte Strategie gelang die Bestimmung der kompletten Sequenz eines PUUV-Stammes aus einer Gewebeprobe einer Rötelmaus, die dort während des Hantavirus-Ausbruchs 2007 gefangen worden war (Sheikh Ali et al., 2015).

In einer Longitudinalstudie (2005 - 2012) wurde die räumliche und zeitliche Dynamik des PUUV in lokalen Populationen der Rötelmaus untersucht (Weber de Melo et al., 2015). Phylogenetische und populationsgenetische Analysen der drei Genomsegmente des PUUV zeigten eine starke geografische Strukturierung. Die Untersuchungen zeigten einerseits die Persistenz verschiedener PUUV-Stämme über mehrere Jahre, aber andererseits auch das Auftauchen und Verschwinden anderer Virusstämme. Diese Untersuchung belegt, dass die genetische Struktur und zeitliche Dynamik des PUUV im natürlichen Wirt durch die begrenzte PUUV-Übertragung zwischen Rötelmauspopulationen und genetische Drift beeinflusst wird.

Untersuchungen zur Wirtsspezifität von Hantaviren wurden fortgesetzt. So konnte eine umfangreiche Studie an Feld-, Erd- und Schermäusen aus Deutschland, Luxemburg und Frankreich die Rolle der Feldmaus als Reservoirwirt des TULV bestätigen (Schmidt et al., 2016). Im Rahmen der gemeinsamen Untersuchungen mit dem Konsiliarlaboratorium für Hantaviren an der Charité in Berlin wurde das Kataster von PUUV- und DOBV-Sequenzen aus Patienten und aus den

Reservoirwirten weitergeführt (Krüger, 2012; Ettinger et al., 2012; Hofmann et al., 2014).

Ausblick

Die molekularepidemiologischen Untersuchungen sollen in Zusammenarbeit mit dem Konsiliarlaboratorium für Hantaviren und vielen weiteren Kooperationspartnern des Netzwerkes „Nagetierübertragene Pathogene“ (Ulrich et al., 2009) fortgesetzt werden. Hierbei geht es vor allem darum, die Ursachen für die heterogene Verteilung von humanen PUUV-Infektionen in Deutschland aufzuklären und genetische Faktoren des Wirtes zu identifizieren, die an der Virusinfektion beteiligt sind (siehe Morger et al., 2015). Ein weiterer Schwerpunkt der Hantavirus-Untersuchungen wird die Analyse von Wanderratten sein, die ein Reservoir des Seoulvirus darstellen, das in den vergangenen Jahren in wildlebenden und Heimratten aus verschiedenen europäischen Ländern nachgewiesen worden ist (Lundkvist et al., 2013; Verner-Carlsson et al., 2015). Darüber hinaus sollen Untersuchungen in weiteren Wildtieren, wie Fledermäusen, verstärkt werden, um die gegenwärtig noch bestehenden Kenntnislücken zu möglichen Hantavirus-Infektionen zu schließen.

Literatur

- Ettinger, J., Hofmann, J., Enders, M., Tewes, F., Oehme, R. M., Rosenfeld, U. M., Sheikh Ali, H., Schlegel, M., Essbauer, S., Osterberg A., Jacob, J., Reil, D., Klempa, B., Ulrich, R.G., Krüger, D.H. (2012). Multiple synchronous Puumala virus outbreaks, Germany, 2010. **Emerg. Infectious Dis.** 18, 1461-1464.
- Hofmann, J., Meier, M., Enders, M., Führer, A., Ettinger, J., Klempa, B., Schmidt, S., Ulrich, R.G., Krüger, D.H. (2014). Hantavirus disease in Germany due to infection with Dobrava-Belgrade virus genotype Kurkino. **Clin. Microbiol. Infect.** 20, 0648-655.
- Krüger, D.H. (2012). Molekulare Unterscheidbarkeit der zirkulierenden Hantavirus-Stämme in den verschiedenen Ausbruchsregionen Deutschlands. **Epidemiol. Bulletin des Robert Koch-Instituts** 25, 228-231.
- Lundkvist, A., Verner-Carlsson, J., Plyusnina, A., Forslund, L., Feinstein, R., Plyusnin, A. (2013). Pet rat harbouring Seoul hantavirus in Sweden, June 2013. **Euro Surveill.** 18, pii: 20521.
- Morger, J., Raberg, L., Hille, S.M., Helsen, S., Stefka, J., Al-Sabi, M.M., Kapel, C.M., Mappes, T., Esbauer, S., Ulrich, R.G., Bartolommei, P., Mortelliti, A., Balciauskas, L., van den Brink, N.W., Remy, A., Bajer, A., Cheprakov, M., Korva, M., Garcia-Perez, A.L., Biek, R., Withenshaw, S., Tschirren, B. (2015). Distinct haplotype structure at the innate immune receptor Toll-like receptor 2 across bank vole populations and lineages in Europe. **Biol. J. Linn Soc.** 116(1), 124-133.
- Reil, D., Imholt, C., Drewes, S., Ulrich, R.G., Eccdard, J.A., Jacob, J. (2015) Environmental conditions in favour of a hantavirus outbreak in 2015 in Germany? **Zoonoses Publ. Health** 63, 83-88.
- Sheikh Ali, H., Drewes, S., Weber de Melo, V., Schlegel, M., Freise, J., Groschup, M.H., Heckel, G., Ulrich, R.G. (2015). Complete genome of a Puumala virus strain from Central Europe. **Virus Genes** 50, 292-298.
- Ulrich, R., Meisel, H., Schütt, M., Schmidt, J., Kunz, A., Klempa, B., Niedrig, M., Kimmig, P., Pauli, G., Krüger, D.H. and Koch, J. (2004). Verbreitung von Hantavirusinfektionen in Deutschland. **Bundesgesundheitsbl. - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz** 47, 661-670.
- Ulrich, R.G., Heckel, G., Pelz, H.-J., Wieler, L.H., Nordhoff, M., Dobler, G., Freise, J., Matuschka, F.-R., Jacob, J., Schmidt-Chanasit, J., Gerstengarbe, F.W., Jäkel, T., Süß, J.,

- Ehlers, B., Nitsche, A., Kallies, R., Johne, R., Günther, S., Henning, K., Grunow, R., Wenk, M., Maul, L.C., Hunfeld, K.-P., Wölfel, R., Schares, G., Scholz, H.C., Brockmann, S.O., Pfeffer, M., Essbauer, S.S. (2009). Nagetiere und Nagetier-assoziierte Krankheitserreger - das Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“ stellt sich vor. **Bundesgesundheitsbl. - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz** 52, 352-369.
- Verner-Carlsson, J., Löhmus, M., Sundström, K., Strand, T.M., Verkerk, M., Reusken, C., Yoshimatsu, K., Arikawa, J., van de Goot, F., Lundkvist, Å. (2015). First evidence of Seoul hantavirus in the wild rat population in the Netherlands. **Infect. Ecol. Epidemiol.** 5, 27215.
 - Weber de Melo, V., Sheikh Ali, H., Freise, J., Kühnert, D., Essbauer, S., Mertens, M., Wanka, K.M., Drewes, S., Ulrich, R.G., Heckel, G. (2015). Spatiotemporal dynamics of Puumala hantavirus associated with its rodent host, *Myodes glareolus*. **Evol. Appl.** 8(6), 545-559.