

RAINER G. ULRICH, MATHIAS SCHLEGEL, MARC MERTENS, MARTIN H. GROSCHUP, Greifswald – Insel Riems; JONAS SCHMIDT-CHANASIT, ANITA PLENKE-BÖNIG, Hamburg; JENS JACOB, HANS-JOACHIM PELZ, Münster; JONA FREISE, Oldenburg; MATTHIAS WENK, Eberswalde; JÖRG THIEL, Gotha; CORNELIA TRIEBENBACHER, Freising; ERIK SCHMOLZ, ANDREAS KURTH, Berlin; FRANK KRÜGER, FERDINAND RÜHE, CHRISTIAN KIFFNER, Göttingen; HERMANN ANSORGE, Görlitz; WERNER GERWIN, Cottbus; WOLFGANG WEGENER, Köln; JÖRG MÜLLER, Grafenau; MARGRIT BEMMANN, Schwerin; RONNY WOLF, Leipzig; LUTZ-FLORIAN OTTO, Pirna; RAINER OEHME, Stuttgart; MARTIN PFEFFER, Leipzig; GERALD HECKEL, Bern; SUSANNE SCHEX, SANDRA S. ESSBAUER München

Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“: Monitoring von Hantavirus-Infektionen in Deutschland

Schlagworte/key words: Rodents, network, pathogens, hantavirus, Germany, endemic regions, prevalence

1. Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“ in Deutschland: Zielstellungen

Weltweit versterben jährlich mindestens 13 Millionen Menschen in Folge von Infektionskrankheiten (WHO, 1998). Von den bekannten rund 1.400 humanpathogenen Krankheitserregern sind ca. 60 % Erreger von Zoonosen (WOOLHOUSE und GOWTAGE-SEQUERIA, 2005; JONES et al., 2008). Bei Zoonosen, im Folgenden als Zoonosen bezeichnet, handelt es sich um Infektionskrankheiten, bei denen der Erreger vom Tier auf den Menschen übertragen wird. In den vergangenen Jahren haben zoonotische Erkrankungen auch in Deutschland eine erhöhte Aufmerksamkeit erfahren. Mit Inkrafttreten des Gesetzes zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen (Infektionsschutzgesetz, IfSG) im Jahr 2001 und der damit verbundenen Einführung der Meldepflicht für humane Infektionen

mit bestimmten Zoonoseerregern wird eine bessere Erfassung dieser Erkrankungen ermöglicht. Bei einer größeren Zahl der gemäß IfSG erfassten Krankheiten spielen Nagetiere eine Rolle als Reservoirwirt (Tabelle 1). Das Wissen zur geographischen Verbreitung und Häufigkeit dieser Erreger in ihren natürlichen Reservoirwirten ist demgegenüber jedoch sehr gering. So fehlen insbesondere Langzeitdaten zu Dynamik und Übertragungs- und Migrationsprozessen in Nagetier-Populationen und deren Einfluss auf Prävalenz und molekulare Veränderungen der Zoonoseerreger.

Für Untersuchungen zu den genannten Fragestellungen wurde das Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“ initiiert, das eine Plattform für eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Arbeitsgruppen unterschiedlichster Expertise darstellt (ULRICH et al., 2009a). Die angestrebte intensive Zusammenarbeit von Zoologen, Ökologen, Virologen, Mikrobiologen, Parasitologen, Genetikern, Epidemiologen,

Tabelle 1 Übersicht über Nagetier- und Kleinsäuger-assoziierte Zoonoseerreger, die im Rahmen des Netzwerkes untersucht werden.

Erreger	Taxonomie: Familie (Genus)	Erregertyp	Vektoren	Erkrankung	Zahl der gemeldeten Fälle 2001–2009 ^a	Partner im Netzwerk	Organprobe für Untersuchungen im Netzwerk
A - Vektor-vermittelte Übertragung							
FSME-Virus	<i>Flaviviridae</i> (<i>Flavivirus</i>)	(+) RNA-Virus	Zecken	FSME	2.738	G. Dobler, München; M. Niedrig, Berlin; J. Süss, Jena	Milz, Gehirn, Leber, Transsudat
<i>Borrelia</i> spp.	<i>Spirochaetaceae</i> (<i>Borrelia</i>)	Gram-negative Bakterien	Zecken	Lyme-Borreliose	37.607 ^d	F.-R. Matuschka, D. Richter, Berlin; V. Fingerle, Oberschleifheim	Ohren
<i>Francisella tularensis</i>	<i>Francisellaceae</i> (<i>Francisella</i>)	Gram-negative Bakterien	Blutsaugende Arthropoden	Tularämie	70	W. Spletstößer, München; R. Grunow, Berlin	Leber, Milz
<i>Coxiella burnetii</i> ^b	<i>Coxiellaceae</i> (<i>Coxiella</i>)	Gram-negative intrazelluläre Bakterien	Zecken	Q-Fieber	2.199	K. Henning, Wusterhausen; M. Runge, Hannover	Leber
<i>Anaplasma (Ehrlichia) phagocytophilum</i>	<i>Rickettsiaceae</i> (<i>Anaplasma</i>)	Gram-negative intrazelluläre Bakterien	Zecken	Anaplas-mose/ Ehrlichiose	n.m.	K.-P. Hunfeld, Frankfurt/Main	Milz
<i>Rickettsia</i> spp.	<i>Rickettsiaceae</i>	Gram-negative intrazelluläre Bakterien	Zecken	Rickettsiose	n.m.	S. Essbauer/S. Schex, München	Ohren, Transsudat
B – Nagetier-vermittelte Übertragung							
Hantaviren	<i>Bunyaviridae</i> (<i>Hantavirus</i>)	(-) RNA-Virus, 3 Segmente	–	HFRS/NE	3.282	R.G. Ulrich, Riems; S. Essbauer, München; J. Schmidt-Chanasit, Hamburg; B. Klempa, Berlin/Bratislava; D.H. Krüger, Berlin	Lunge, Herz, Gehirn, Transsudat

Erreger	Taxonomic: Familie (Genus)	Erregertyp	Vektoren	Erkrankung	Zahl der gemeldeten Fälle 2001–2009 ^a	Partner im Netzwerk	Organprobe für Untersuchungen im Netzwerk
LCM-Virus	<i>Arenaviridae</i> (<i>Arenavirus</i>)	(-) RNA-Virus, 2 Segmente	–	LCM	n.m.	S. Günther, J. Schmidt-Chanasit, Hamburg	Milz, Transudat
Kuhpockenvirus	<i>Poxviridae</i> (<i>Orthopoxvirus</i>)	dsDNA-Virus	–	Hautläsionen	n.m.	A. Nitsche, Berlin; B. Hoffmann, Riems; S. Essbauer, München; P. Kinnunen, Helsinki	Lunge, Leber, Transudat
<i>Leptospira</i> spp.	<i>Spirochaetaceae</i> (<i>Leptospira</i>)	Gram-negative Bakterien	–	Leptospirose	580	K. Nöckler, Berlin; H.C. Scholz, München; M. Pfeiffer, Leipzig	Niere
<i>Brucella</i> spp.	<i>Brucellaceae</i> (<i>Brucella</i>)	Gram-negative Bakterien	–	Brucellose	239	H.C. Scholz, München; F. Melzer, Jena; K. Nöckler, Berlin	Leber
C – unbekannter Übertragungsweg/Lebensmittel-übertragene Erreger							
Hepatitis E-Virus ^c	nicht klassifiziert (<i>Hepevirus</i>)	(+) RNA-Virus	–	Hepatitis E	466	R. Johne, Berlin; R.G. Ulrich, Riems	Leber, Transudat
<i>Escherichia coli</i> (EHEC und weitere dampfpathogene <i>E. coli</i> und deren resistente Stämme)	<i>Enterobacteriaceae</i> (<i>Escherichia</i>)	Gram-negative Stäbchenbakterien	–	HUS, HC	HUS: 591 EHEC/ STEC: 8.604	L.H. Wieler, S. Günther, K. Heidemanns, Berlin	Darm, Kot

Abkürzungen:

- a Quelle: RKI SurStat, <http://www3.rki.de/SurStat>, Datenstand: 19.8.2009
 - b Nagetiere spielen bei der Übertragung wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle.
 - c serologische Nachweise von HEV-spezifischen Antikörpern bei Nagetieren, aber Rolle der Nagetiere als Reservoir ist unklar.
 - d nur in einigen Bundesländern meldepflichtig
- EHEC, enterohämorrhagische *Escherichia coli*
 STEC, Shiga-Toxin bildende *E. coli*
 HUS, hämolytisch urämisches Syndrom
 HC, hämorrhagische Colitis
 n.m., nicht meldepflichtig

Forstwissenschaftlern und Klimaforschern mit Klinikern der Human- und Veterinärmedizin soll zu einem besseren Verständnis der komplexen Wechselbeziehungen zwischen Krankheitserregern, Reservoirwirten, Vektoren und Prädatoren und dem Auftreten von Infektionen beim Menschen beitragen. Die Aktivitäten der Partner des Netzwerkes umfassen gegenwärtig vier Schwerpunkte: (i) Untersuchungen zu unterschiedlichen Aspekten der Nagetierbiologie und deren Zusammenhang mit der Verbreitung von Zoonoseerregern betreffen vor allem Fragen zur Ökologie, Paläozoologie und Nagetierphylogenie sowie Populationsdynamik und Nagetier-Bekämpfung (Resistenzentwicklung). Zukünftig sollen diese Studien durch Untersuchungen zur Immun- und Populationsgenetik und Verhaltensbiologie der Nagetiere ergänzt werden. (ii) Molekular- und seroepidemiologische Studien zu Nagetier-assoziierten Zoonoseerregern (siehe Tabelle 1) beinhalten vor allem Untersuchungen zu den möglichen Ursachen des gehäufteten Auftretens humaner Infektionen und Monitoringstudien in ausgewählten geografischen Regionen. Die Untersuchungen dienen letztendlich auch der Identifizierung und molekularen Charakterisierung der verschiedenen Erreger (Viren, Bakterien und Parasiten). Zu den in die Untersuchungen einbezogenen Erregern zählen solche mit einem den Hantaviren ähnlichen Übertragungsweg über Aerosole (Arenaviren und Leptospiren), solche mit Übertragungswegen, bei denen Haus- und Nutztiere eine Rolle spielen (Kuhpockenviren) aber auch durch Arthropoden übertragene Erreger (Frühsummer-Meningo-Enzephalitis-Virus, Rickettsien und Borrelien). Daneben werden Pathogene betrachtet, die über Lebensmittel oder einen bisher nicht genauer bekannten Übertragungsweg, bei dem Nagetiere aber möglicherweise als Reservoir dienen, verbreitet werden (Hepatitis E-Virus und verschiedene bakterielle Durchfallerreger). Schließlich dient das Netzwerk der Suche nach neuen Pathogenen, die als Modellobjekte für verwandte human- und tiermedizinisch relevante Erreger dienen könnten. So wurden beispielsweise bei der Untersuchung von Nagetieren und anderen Kleinsäugetieren eine große Zahl neuer Herpesviren entdeckt (EHLERS et al., 2007, 2008). Die umfangreichen Kooperationsbeziehungen des Netzwerkes sollten

zukünftig auch eine passive Surveillance bei Nagetieren und anderen Kleinsäugetieren erlauben. (iii) Einen dritten Schwerpunkt bilden Prävalenzstudien in Risikogruppen. So wird beispielsweise gegenwärtig eine Waldarbeiterstudie im Land Brandenburg durchgeführt, an der 10 wissenschaftliche Einrichtungen beteiligt sind und in der die Seroprävalenz für 15 verschiedene Erreger ermittelt wird. Zu diesem Zweck wurden im Jahr 2008 von insgesamt 563 Beschäftigten aller 10 Forstämter des Landes Brandenburg Serumproben gewonnen. (iv) Neben den wissenschaftlichen Zielsetzungen des Netzwerkes stellt die Öffentlichkeitsarbeit einen weiteren wichtigen Schwerpunkt der Aktivitäten dar. Diese beinhaltet unter anderem Veröffentlichungen zur Aufklärung von Berufsgruppen wie Waldarbeitern, Jägern und Schädlingsbekämpfern, die durch bestimmte Zoonoseerreger, wie Hantaviren, besonders gefährdet sind (ULRICH et al., 2005, 2006a, 2007). Kürzlich wurde auch in einer gemeinsamen Aktivität von Robert Koch-Institut (RKI), Julius Kühn-Institut (JKI), dem Konsiliarlaboratorium für Hantaviren am Institut für medizinische Virologie (IMV) der Charité und dem Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) das Merkblatt „Wie vermeide ich Hantavirusinfektionen“ aktualisiert und dort auch Ansprechpartner für Fragen zu Hantavirusinfektionen bei Mensch und Nagetier sowie zur Nagetierbekämpfung benannt (siehe Homepage des FLI: <http://www.fli.bund.de/1235.html>).

2. Organisationsstruktur der Untersuchungen im Netzwerk

Den bisherigen Schwerpunkt der Untersuchungen stellen Studien an wildlebenden Nagetieren dar. So bildeten von der Landesforstanstalt Eberswalde koordinierte Monitoringfänge von forstschädlichen Nagetieren im Land Brandenburg den Ausgangspunkt für die Etablierung des Netzwerkes. Aus diesen Monitoringfängen wurden dem Netzwerk seit dem Jahr 2001 mehr als 1.000 Nagetiere zur Verfügung gestellt. Inzwischen werden durch weitere forstliche Einrichtungen in Mecklenburg-Vorpommern, Thüringen, Sachsen-Anhalt, Bayern, Sachsen und Hessen sowie dem Büsgen-Institut (BI)

der Universität Göttingen Nagetiere aus Monitoringfängen und von anderen Fangaktivitäten zur Verfügung gestellt (Abb. 1). Im Rahmen des Arbeitskreises „Mäuse im Forst“ besteht ein regelmäßiger intensiver Informationsaustausch zwischen dem Netzwerk und den forstlichen Einrichtungen. Einen zweiten Schwerpunkt von Wildnagetierfängen bilden aufsuchende epidemiologische Untersuchungen an Wohn- und anderen potentiellen Expositionsorten von Hantavirus-Patienten insbesondere in Regionen mit häufigen humanen Infektionen und in Ausbruchregionen. Die Planung der entsprechenden Fänge erfolgt hierbei in enger

Zusammenarbeit mit niedergelassenen Ärzten, lokalen und regionalen Gesundheitsämtern und dem RKI. Neben eigenen Fängen des FLI und des Instituts für Mikrobiologie der Bundeswehr (IMB) werden diese Studien durch das JKI, das Niedersächsische Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES), das Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNI) und das Gesundheitsamt Köln unterstützt. Die Fangaktivitäten beinhalteten bisher vor allem ländliche Regionen, aber auch in verschiedenen Städten wie Köln und Aachen wurden bereits Nagetiere für Untersuchungen im Netzwerk gefangen (Abb. 2A, B). Neben

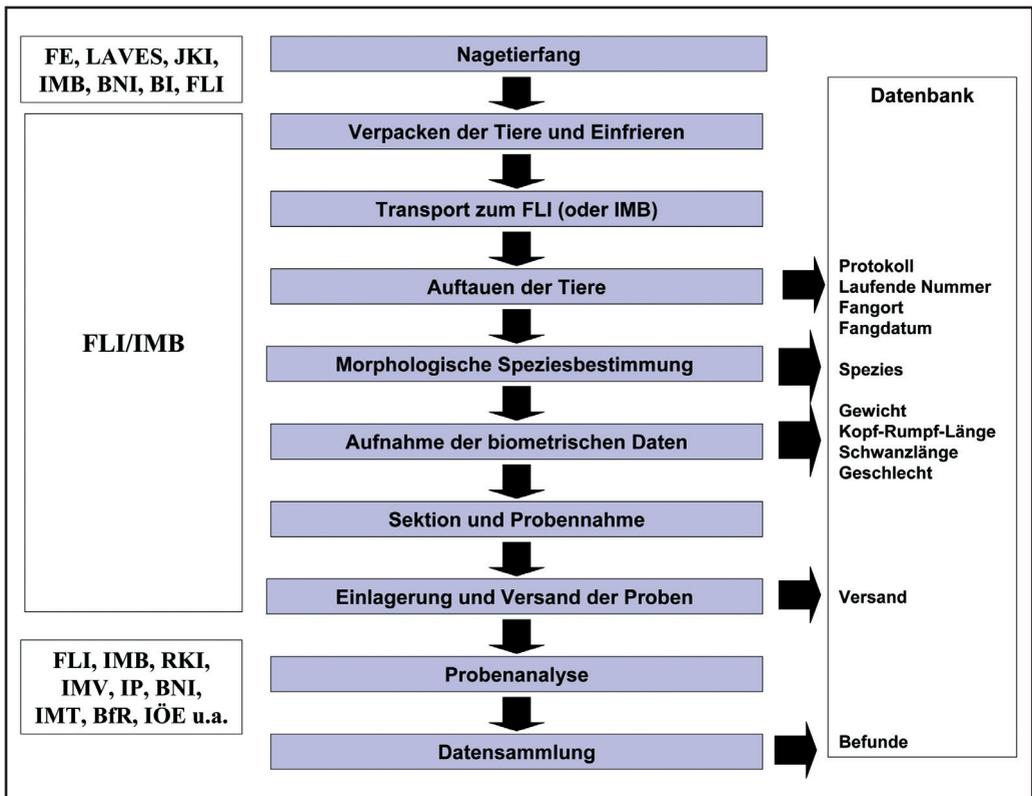


Abb. 1 Ablaufschema der Nagetier-Untersuchungen im Netzwerk.

Abkürzungen: FE, forstliche Einrichtungen in verschiedenen Bundesländern; LAVES, Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Oldenburg; JKI, Julius Kühn-Institut, Münster; IMB, Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München; BNI, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg; BI, Büsingen-Institut, Göttingen; FLI, Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald – Insel Riems, Wusterhausen und Jena; RKI, Robert Koch-Institut, Berlin; IMV, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Virologie; IP, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie, Abteilung Parasitologie, Berlin; IMT, Freie Universität Berlin, Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen, Berlin; BfR, Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin; IÖE, Institut für Ökologie und Evolution, Universität Bern, Bern, Schweiz

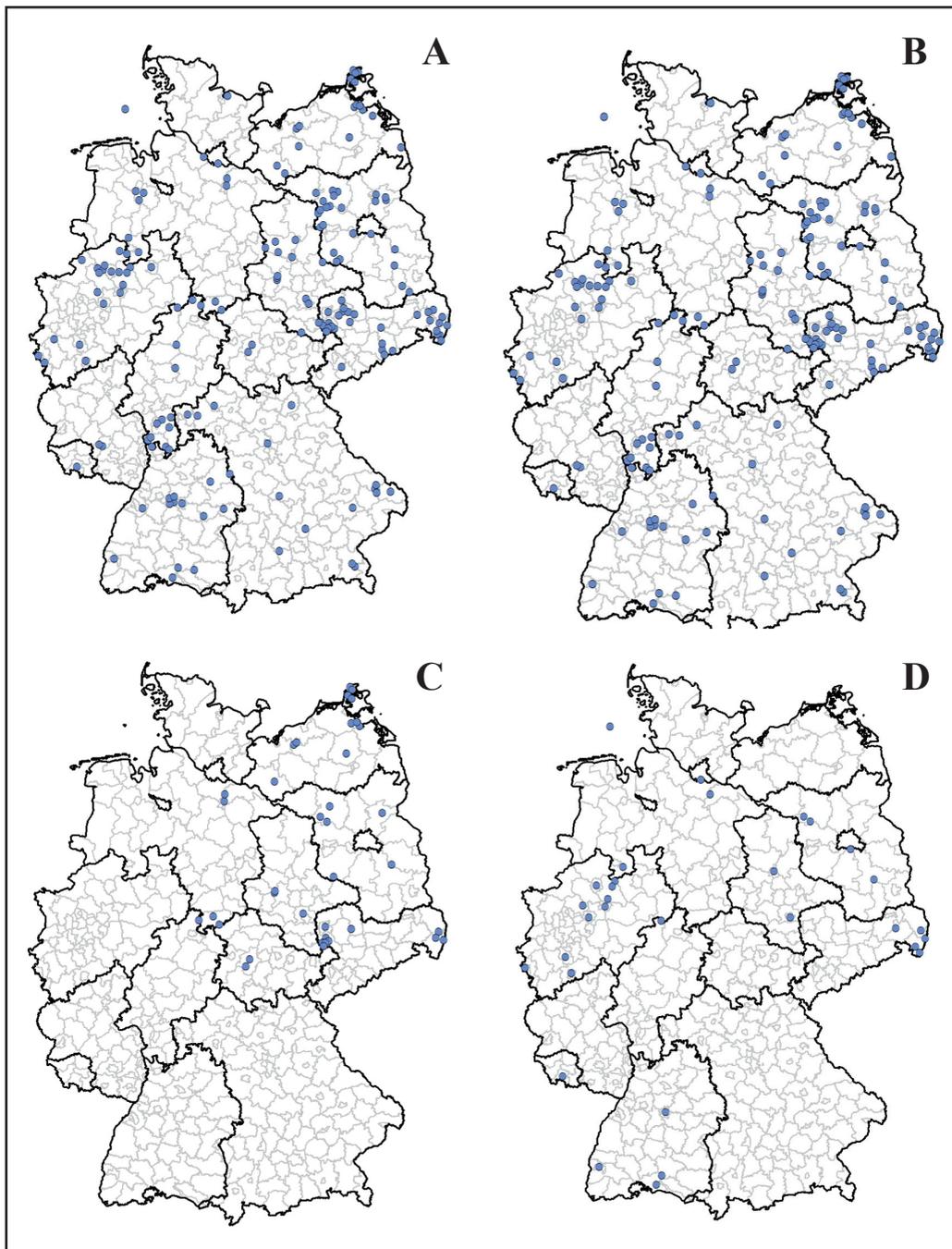


Abb. 2 A-D Bisherige Fangorte von Nagetieren insgesamt (A), Rötelmäusen (*Myodes glareolus*; B), Brandmäusen (*Apodemus agrarius*; C) und kommensalen Nagetieren (*Mus musculus/domesticus*, *Rattus* spp.; D) in Deutschland und Probenentnahmeorte von Wanderratten (*Rattus norvegicus*) in der Stadt Hamburg (E). Die Abbildungen A, B, C und D wurden freundlicher Weise von Petra Kranz und Heike Kubitzka (Wusterhausen) angefertigt.



Abb. 2 E Stadt Hamburg

den genannten Institutionen wird das Netzwerk gegenwärtig auch durch eine große Zahl weiterer Institutionen und einzelner Kolleginnen und Kollegen durch Bereitstellung von Nagetierproben unterstützt.

Insgesamt stehen uns bisher ca. 7.500 Kleinsäuger aus 14 verschiedenen Bundesländern (Abb. 2A) von Fängen des FLI, IMB, BNI und deren Kooperationspartnern zur Verfügung. Darunter befinden sich ca. 2.100 Rötelmäuse (*Myodes glareolus*, Abb. 2B), ca. 2.100 Gelbhals- und Waldmäuse (*Apodemus flavicollis*, *A. sylvaticus*), ca. 300 Brandmäuse (*A. agrarius*; Abb. 2C), ca. 1.200 Feld- und Erdmäuse (*Microtus arvalis*, *M. agrestis*) sowie einzelne weitere Nagetiere und andere Kleinsäuger. Die bisherigen Nagetierfänge geben auch erste Hinweise auf die gegenwärtige westliche Verbreitungsgrenze der Brandmaus in Niedersachsen und Hessen (Abb. 2C).

Neben den Untersuchungen an Wildnagetieren sollen zukünftig auch kommensale Nagetiere,

wie Hausmaus (*Mus musculus*/*M. domesticus*) und Wanderratte (*Rattus norvegicus*), stärker in die Untersuchungen einbezogen werden. Dazu wird gegenwärtig eine zusätzliche Anbindung des Netzwerkes an weitere Forschungsverbünde vollzogen. So hat beispielsweise das behördliche Hamburger Institut für Hygiene und Umwelt für die Hafencity zur Verbesserung der Kontrolle der Stadtratten ein Geodaten gestütztes Monitoring der urbanen Populationen von *R. norvegicus* entwickelt.

In die Datenbank gehen alle Rattenmeldungen aus der Bevölkerung sowie Eigenermittlungen ein. Ein Datenbestand von etwa 3.000 Rattenvorkommen pro Jahr wird so systematisch und vergleichend einer Auswertung und einer geographischen Darstellung sowie zukünftig auch einer Geodaten-bezogenen Analyse unterzogen. Das Monitoring wird für die Probennahme bei Tieren zum Zwecke der Untersuchung auf Zoonoseerreger im Netzwerk sowie auf Genmutationen, die bei Nagetieren eine Resistenz gegen

Antikoagulantien vermitteln, genutzt. Hierbei erfährt das Netzwerk auch Unterstützung durch verschiedene Schädlingsbekämpfer in Deutschland.

Die Untersuchungsergebnisse tragen zur Aufklärung der Verbreitung resistenter Ratten und Hausmäuse sowie zur Entwicklung einer Resistenzmanagementstrategie bei (PELZ et al., 2007; PELZ & FREISE, 2009). Bisher sind dem Netzwerk ca. 170 Wanderratten und ca. 280 Hausmäuse aus verschiedenen Bundesländern zur Verfügung gestellt worden (Abb. 2D, E).

Die Untersuchungen zu Resistenzen gegen Antikoagulantien können im Bereich der Seuchenbekämpfung besondere Bedeutung erlangen, da das IfSG beim Auftreten von gesundheitsgefährdenden Schadnagetieren behördliche Bekämpfungsmaßnahmen vorschreibt (IfSG § 17). Dafür dürfen nur staatlich auf Wirksamkeit geprüfte und gelistete Rodentizide verwendet werden (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, 2008).

Das Umweltbundesamt führt solche Wirksamkeitsprüfungen durch und entwickelt entsprechende Testmethoden. Für die Prüfungen werden Wildstammzuchten von Hausratten (*R. rattus*), Wanderratten (*R. norvegicus*) und Hausmäusen (*M. musculus*) gehalten. Tiere aus diesen Zuchten werden zudem Netzwerkpartnern für Untersuchungen auf neue Pathogene zur Verfügung gestellt. Momentan wird verstärkt mit Partnern aus dem Netzwerk an dem Aufbau von Rötelmaus- und Feldmauszuchten und der Entwicklung entsprechender Prüfungssysteme gearbeitet.

Für ein gehäuftes Auftreten von Kuhpockenvirusinfektionen bei Patienten in Nordrhein-Westfalen, Bayern und Niedersachsen in den Jahren 2008 und 2009 wurde erstmalig der direkte Kontakt zu Virus-infizierten Heim- und Liebhabertieren, sogenannten „Schmuseratten“ (*R. norvegicus* forma *domestica*), verantwortlich gemacht (BECKER et al., 2009).

Zwischen Februar 2008 und März 2009 verstarben über 50 % der nachgewiesenen Kuhpockenvirus-infizierten Ratten. Die Herkunft der Ratten wurde über Zootierhändler zu deutschen Großhändlern zurückverfolgt, die die Tiere aus dem europäischen Ausland bezogen. Dabei wurden von einem verdächtigten ausländischen Großhändler innerhalb von 4 Monaten über

120.000 Ratten nach Deutschland exportiert. Wegen der großen Bedeutung für die Übertragung von Zoonoseerregern sollen zukünftig auch solche Tiere in Untersuchungen des Netzwerkes einbezogen werden.

Um eine möglichst breite Untersuchung der Nagetiere auf verschiedene bekannte Zoonoseerreger und neue Pathogene zu ermöglichen, erfolgt eine zentrale Erfassung und Sektion der Tiere am FLI (bzw. IMB; Abb. 1).

Dazu werden die Nagetiere nach dem Fang zunächst bei den entsprechenden Partnern eingefroren. Zu jedem Tier erfolgt die Erfassung von Fangort und Fangdatum. Die Überführung der Tiere zum FLI (bzw. IMB) erfolgt im gefrorenen Zustand, die Sektion und Entnahme der Organproben nach einem Standardprotokoll. Für serologische Untersuchungen wird von jedem Tier aus der Brusthöhle Transudat entnommen. Organproben für Erreger-spezifische RT-PCR- und PCR-Untersuchungen beinhalten Herz, Lunge, Leber, Milz, Niere, Ohren und Gehirn (Tabelle 1).

Für spezielle Fragestellungen wird auch noch anderes Gewebe wie Darm, Lymphknoten oder Ganglien entnommen. Um mitochondriale Genloci und Resistenzgenpolymorphismen zu analysieren, werden Schwanzstücke der Tiere verwendet. Während die Hantavirus-Untersuchungen am FLI und in Zusammenarbeit mit IMB, BNI und IMV durchgeführt werden, werden weitere Viren, Bakterien und Parasiten und die Antikoagulantienresistenz bei anderen Netzwerkpartnern untersucht (Abb. 1 und Tabelle 1).

Die Zentralisierung von Sektion, Probensammlung, Probenversand und Dokumentation ermöglicht in Zukunft eine Kombination von Daten zu verschiedenen Nagetier-assoziierten Krankheitserregern sowie zu biologischen und populationsgenetischen Markern der Nager. Um entsprechende Zusammenhänge aufdecken zu können, soll eine Datenbank aufgebaut werden.

Zur weiteren Ausgestaltung der Zusammenarbeit im Netzwerk fand im November 2008 erstmalig ein Workshop der Netzwerkpartner am FLI statt, der zukünftig im Zweijahresrhythmus durchgeführt werden soll (siehe Homepage des FLI: <http://www.fli.bund.de>).

3. Hantaviren in Deutschland

Hantavirus-Infektionen können beim Menschen 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 nicht als Hantavirus-Infektion diagnostiziert (ULRICH et al., 2004).

In Deutschland gibt es mindestens drei verschiedene Hantaviren (siehe Tabelle 2). Das von der Rötelmaus (*Myodes glareolus*, vormalis *Cleth-*

riomys glareolus) übertragene PUUV scheint deutschlandweit verbreitet zu sein (ULRICH et al., 2009b). Humane PUUV-Infektionen sind in Deutschland durch umfangreiche seroepidemiologische und molekularbiologische Studien bereits seit Anfang der 1990er Jahre belegt (PILASKI et al., 1991, 1994; ZÖLLER et al., 1995). Insbesondere intensive Untersuchungen bei Patienten während der Ausbrüche in den Jahren 2004 und 2007 führten zur molekularen Charakterisierung von PUUV-Sequenzen (SCHILLING et al., 2007; HOFMANN et al., 2008). Serologische Untersuchungen unter Verwendung des Neutralisationstests zeigten das Vorkommen von *Dobrava-Belgrad-Virus* (DOBV) in Patienten und Risikogruppen aus Nord- und Nordostdeutschland (MEISEL et al., 1998; MENTEL et al., 1999; SIBOLD et al., 2001). Bisher

Tabelle 2 Übersicht über die in Deutschland vorkommenden Hantaviren, deren Humanpathogenität, potentielle Nagetier-Reservoirre und bisherige Nachweise in Nagetierreservoiren in Deutschland

Reservoirwirt*				Hantavirus-Art	Nachweis in Nagern in Deutschland	Humanpathogenität
Ordnung	Familie	Unterfamilie	Art			
Rodentia	Cricetidae	Arvicolinae	Rötelmaus (<i>Myodes glareolus</i>)	PUUV	BW, BY, HE, NI, NW, SH, ST	HFRS/NE
			Feld- und Erdmaus (<i>Microtus arvalis</i> , <i>M. agrestis</i>)	TULV	BB, BW, HE, NI, ST, TH	HFRS**
	Muridae	Murinae	Brandmaus (<i>Apodemus agrarius</i>)	DOBV-Aa	BB, MV, NI	HFRS
			Wanderratte (<i>Rattus norvegicus</i>)	SEOV	NW	HFRS (?)***

Erläuterungen zu Tabelle 2:

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*; BW, Baden-Württemberg; BY, Bayern; HE, Hessen; NI, Niedersachsen; NW, Nordrhein-Westfalen; SH, Schleswig-Holstein; ST, Sachsen-Anhalt; BB, Brandenburg; TH, Thüringen; MV, Mecklenburg-Vorpommern.

* 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; PILASKI et al., 1991, 1994; SCHILLING et al., 2007; unsere unveröffentlichten Daten.

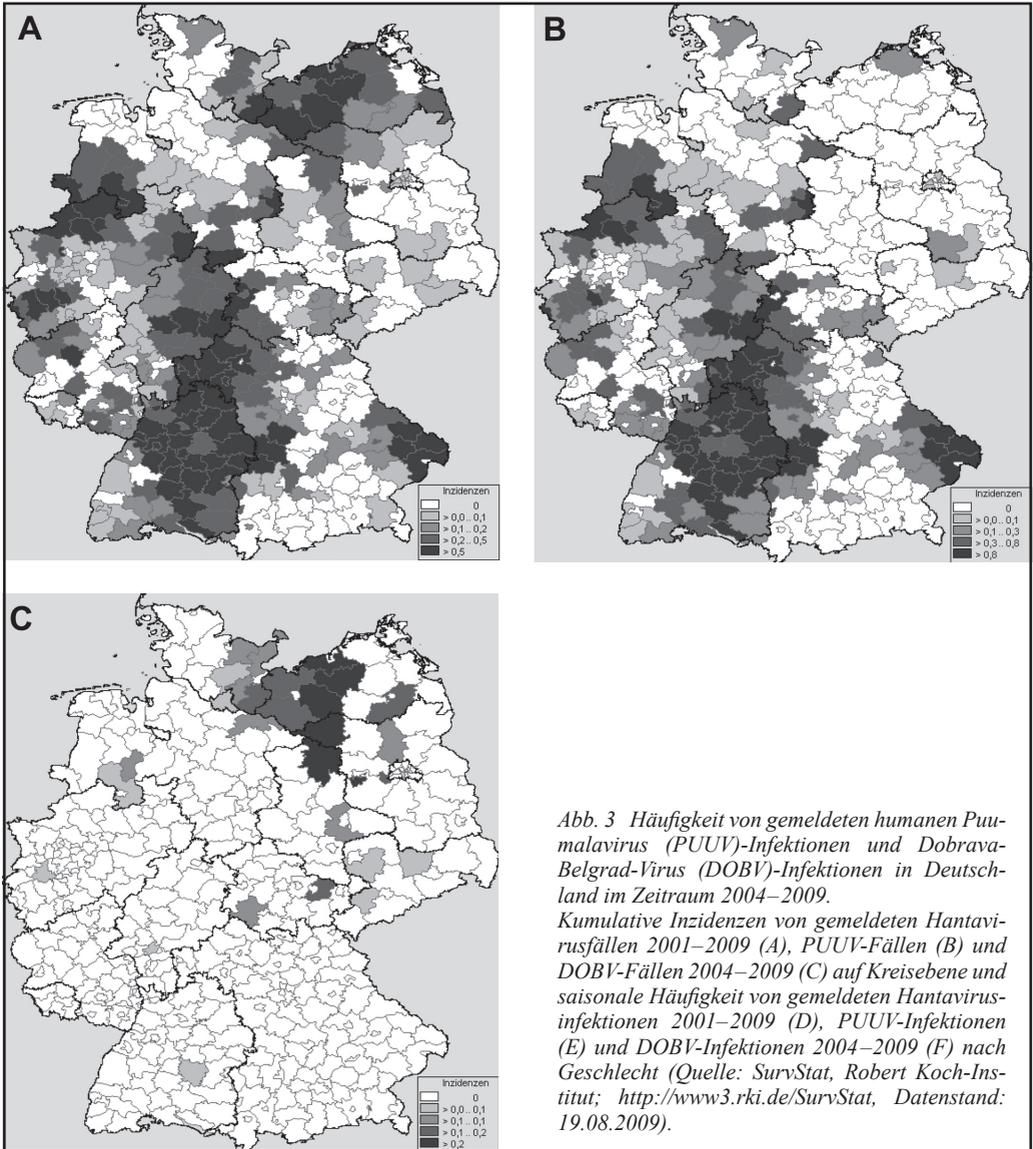


Abb. 3 Häufigkeit von gemeldeten humanen Puumalavirus (PUUV)-Infektionen und Dobrava-Belgrad-Virus (DOBV)-Infektionen in Deutschland im Zeitraum 2004–2009.

Kumulative Inzidenzen von gemeldeten Hantavirusfällen 2001–2009 (A), PUUV-Fällen (B) und DOBV-Fällen 2004–2009 (C) auf Kreisebene und saisonale Häufigkeit von gemeldeten Hantavirusinfektionen 2001–2009 (D), PUUV-Infektionen (E) und DOBV-Infektionen 2004–2009 (F) nach Geschlecht (Quelle: SurvStat, Robert Koch-Institut; <http://www3.rki.de/SurvStat>, Datenstand: 19.08.2009).

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 *Tulavirus* (TULV), gibt es in Deutschland bisher nur sehr wenige Daten (KLEMPA et al., 2003; ULRICH et al., 2004). Die geografische Verbreitung und Häufigkeit von humanen Hantavirus-Infektionen ist durch

große seroepidemiologische Studien (ZÖLLER et al., 1995) und die Meldung von klinischen Fällen seit Einführung des IfSG im Jahr 2001 gut belegt. So wurden in Deutschland im Zeitraum 2001–2009 insgesamt 3.282 Fälle gemeldet (Robert-Koch-Institut: SurvStat, <http://www3.rki.de/SurvStat>, Datenstand 19.08.2009), von denen die meisten auf die Bundesländer Baden-Württemberg (1.716), Bayern (517), Nordrhein-Westfalen (480) und Niedersachsen (229)

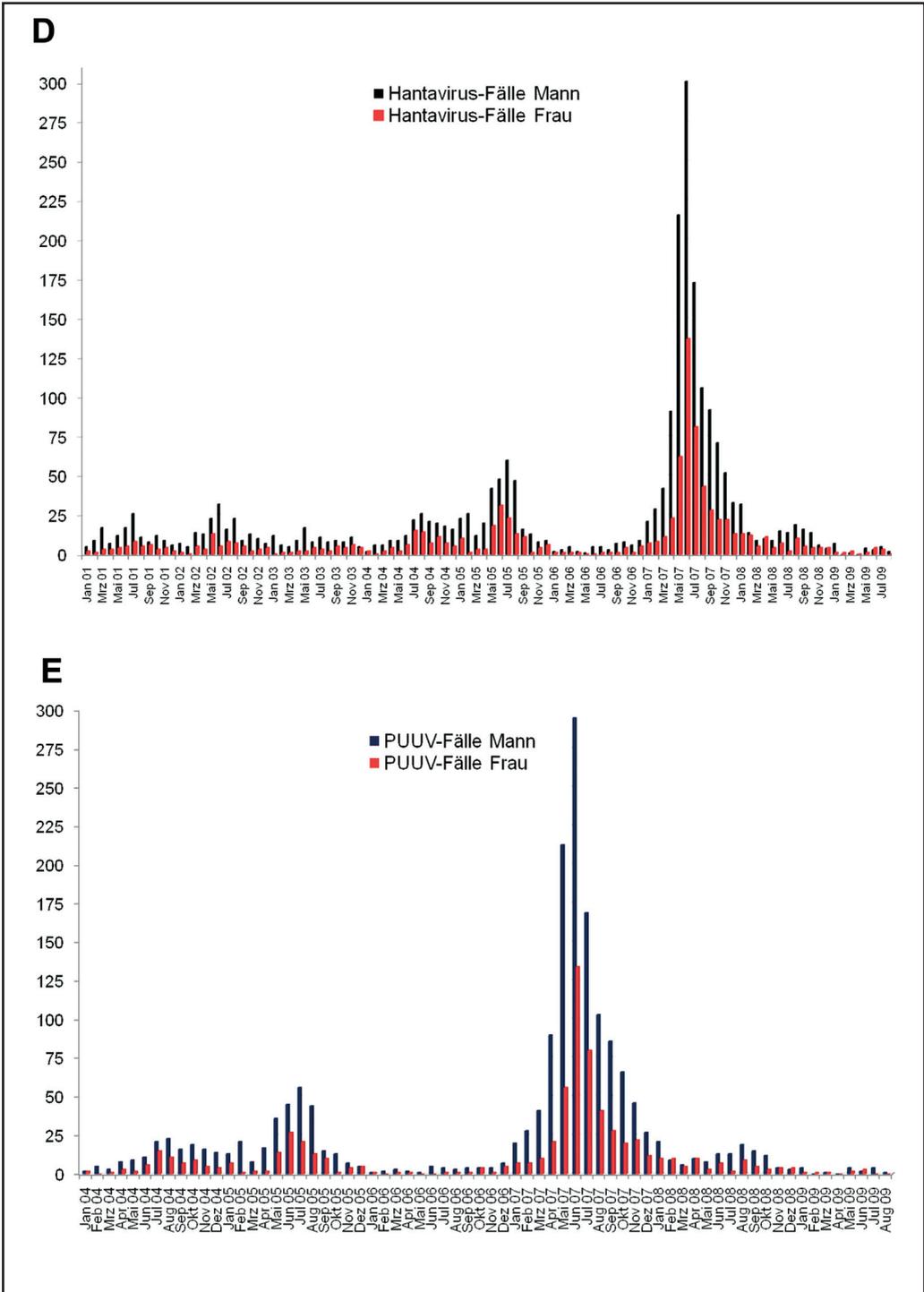


Abb. 3 D/E

entfielen (Abb. 3A). Die Mehrzahl der gemeldeten Fälle in den Jahren 2004–2009 betreffen PUUV-Infektionen (2.509 von 2.726, 92 %; Abb. 3B), während nur ein kleiner Teil auf Infektionen mit dem DOBV, das sehr wahrscheinlich ausschließlich in Nord- und Nordostdeutschland vorkommt, zurückgeführt wird (Abb. 3C).

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 bzw. 1.688 verzeichnet worden (Abb. 3D).

Eine genauere Betrachtung der Saisonalität der Zahl der gemeldeten Fälle zeigt für die Gesamtheit der Hantavirus-Fälle (Abb. 3D) und gesondert für die PUUV-Fälle (Abb. 3E) einen deutlichen Sommerpeak. Obgleich die Zahl der gemeldeten DOBV-Fälle gegenwärtig noch zu niedrig ist, scheint das Auftreten von humanen DOBV-Infektionen ein anderes Saisonalitätsmuster zu zeigen (Abb. 3F). Die Zahl aller gemeldeten Hantavirus-Fälle betrifft zu 72,4 % Männer (Abb. 3D). Bei PUUV-Infekti-

onen entfielen im Zeitraum 2004–2009 71,7 % auf Männer (Abb. 3E); bei DOBV-Infektionen sind im gleichen Zeitraum 72,7 % für Männer gemeldet worden (Abb. 3F).

Potentielle Hantavirus-Reservoirire in Deutschland sind die Rötelmaus (*M. glareolus*), Feldmaus (*M. arvalis*) sowie Brand- und Gelbhalsmaus (*A. 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 Nagetiere wie Wanderratte (*R. norvegicus*) und Hausmaus (*M. musculus*), Wildnagetiere wie der Bisam (*Ondatra zibethicus*) aber auch In-

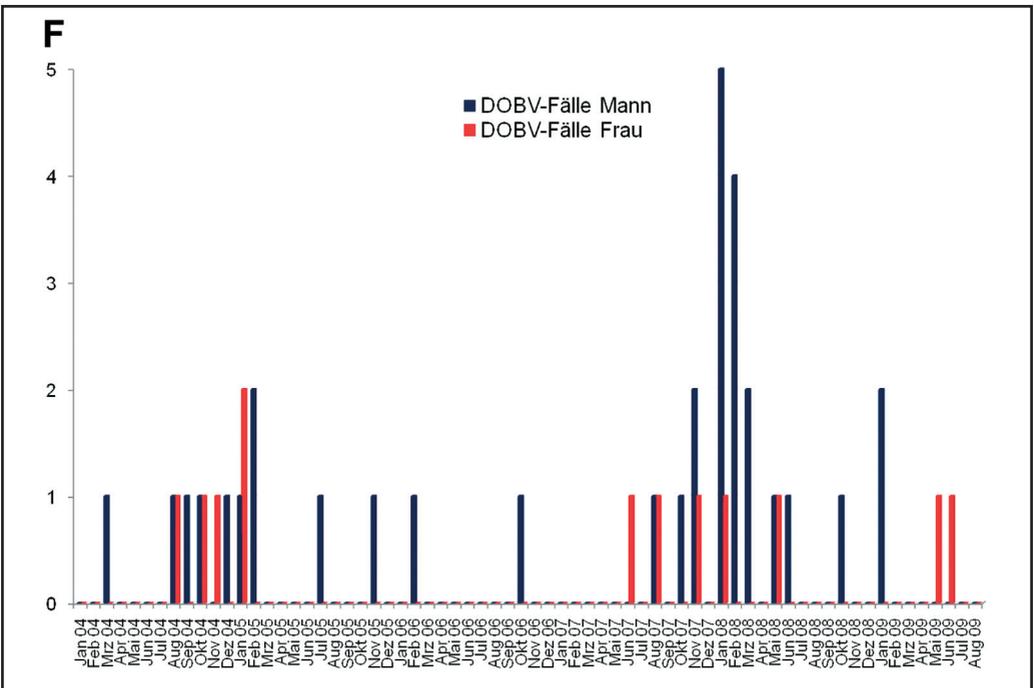


Abb. 3 F

sektenfresser wie Spitzmäuse (Soricidae) und Maulwürfe (Talpidae) könnten weitere Hantaviren beherbergen (PILASKI et al., 1991; VAHLENKAMP et al., 1998; KANG et al., 2009).

Aus diesem Kenntnisstand ergeben sich eine Reihe von Fragen, die in der ersten deskriptiven

Phase der Netzwerk-Untersuchungen beantwortet werden sollen (Tabelle 3). Zukünftig sollen die Untersuchungen im Rahmen des Netzwerkes verstärkt auch evolutionsbiologischen und epidemiologischen Fragestellungen gewidmet werden (Tabelle 4).

Tabelle 3 Fragestellungen für gegenwärtige Untersuchungen zu Hantaviren in Reservoirwirten

Fragestellung
Was sind die Nagetier-Reservoirs von DOBV und TULV in Deutschland?
Wie ist die geografische Verbreitung von Hantavirus-Infektionen in Wildnagetieren in Deutschland?
Wie ist die Häufigkeit von Hantavirus-Infektionen bei Nagetieren in Ausbruchs- und Nichtausbruchsregionen und in Zeiten von Ausbrüchen und während Nicht-Ausbruchszeiten?
Wie stark unterscheiden sich die Stämme von PUUV, TULV und DOBV in den verschiedenen Regionen Deutschlands?
Gibt es in Deutschland Spitzmaus-assoziierte Hantaviren?
Kommen in Deutschland bei kommensalen Nagetieren und Neozoa Hantaviren vor?
Gibt es Interaktionen zwischen Hantaviren und anderen Nagetier-assoziierten Erregern?

Tabelle 4 Fragestellungen für zukünftige epidemiologische und evolutionsbiologische Untersuchungen

Fragestellung
Wie kann die gegenwärtige Verbreitung von Nagetieren und der mit ihnen assoziierten Hantaviren erklärt werden?
Wie und durch welche Evolutionsfaktoren bedingt verändern sich Hantaviren und andere Nagetier-assoziierte Krankheitserreger?
Wie ist die Divergenz der PUUV-, DOBV- und TULV-Sequenzen in Deutschland zu erklären?
Welche Auswirkungen hat die Nagetierbekämpfung auf die Durchseuchung mit Hantaviren?
Was sind die Ursachen von Hantavirus-Ausbrüchen?
Wodurch werden Massenvermehrungen von Nagetierreservoirs hervorgerufen und lassen sich diese vorhersagen?
Welche klimatischen und Habitat-Faktoren beeinflussen die Verbreitung der Erreger innerhalb und zwischen Nagetier-Populationen und die Übertragung auf den Menschen?
Welchen Einfluss haben Nagetier-Prädatoren auf die Epidemiologie von Hantavirus-Infektionen?
Gibt es genetische Faktoren bei den Nagetieren, die die Infektion mit Hantaviren und anderen Erregern begünstigen oder behindern?
Wie häufig treten Spillover-Infektionen auf?
Kommt es bei Spillover-Infektionen zur Ausbildung von Krankheitssymptomen und könnte das der Ausgangspunkt für die Entwicklung neuer Tiermodelle sein?

4. Methodisches Vorgehen bei Hantavirus-Untersuchungen in Reservoir-Nagetieren

Zur Beantwortung der in Tabelle 3 aufgeführten Fragestellungen werden alle Tiere nach einem Standardprotokoll untersucht. Zunächst erfolgt ein serologisches Screening der Nagetiere unter Verwendung eines indirekten Immunglobulin G (IgG)-ELISA auf der Basis des jeweiligen „homologen“ rekombinanten Hantavirus-Antigens (RAZANSKIENE et al., 2004). Somit werden Rötelmäuse mit PUUV-Antigen, *Apodemus*-Mäuse mit DOBV-Antigen und *Microtus*-Mäuse mit TULV-Antigen untersucht (ESSBAUER et al., 2006; unsere unveröffentlichten Daten). Zur Verbesserung der diagnostischen Sensitivität wurde kürzlich zur Verwendung eines Nukleokapsidproteins eines PUUV-Stammes aus Niederbayern übergegangen. Für die Untersuchung von Rattenproben werden *Hantaanvirus*- und/oder *Seoulvirus*-Antigene (SCHMIDT et al., 2005) eingesetzt. In PUUV-Ausbruchsregionen werden zur Ermittlung möglicher Spillover-Infektionen zusätzlich alle Nichtreservoirarten, wie beispielsweise die Gelbhalsmaus, auch mit dem (heterologen) PUUV-Antigen untersucht. Bei Arvicolen werden zur serologischen Untersuchung PUUV- und TULV-Antigene verwendet. Bei allen anderen Nagetieren, wie z.B. der Hausmaus, werden serologische Untersuchungen unter Verwendung aller drei Antigene bzw. weiterer Antigene durchgeführt. Für die Entwicklung serologischer Testverfahren zum Nachweis Hantavirus-spezifischer Antikörper in Insektenfressern, wie Spitzmäusen, werden gegenwärtig entsprechende Kontrollseren und Sekundäntikörper hergestellt.

Parallel zum serologischen Screening werden die Lungengewebeproben aller Tiere von Fangorten mit serologisch positiven Tieren mit einer L-Segment-spezifischen Pan-RT-PCR (KLEMPA et al., 2006) getestet. Möglicherweise kann diese Screeningmethode zukünftig durch eine Echtzeit-RT-PCR-Methode ersetzt werden. Bei allen in diesem Screening positiven Gewebeproben werden im Anschluss S- und M-Segment-spezifische RT-PCR-Analysen durchgeführt, um die Sequenzen der kompletten Nukleokapsidprotein- und Glykoprotein-kodierenden

Regionen aufzuklären. Parallel zu den RT-PCR-Analysen sollen bei den Pan-L-Segment-RT-PCR-positiven Tieren auch Anzuchtversuche unter Verwendung von Vero E6-Zellen durchgeführt werden.

5. Untersuchungen zur geografischen Verbreitung von Hantaviren in Reservoirwirten in Deutschland

Untersuchungen zur geografischen Verbreitung und Wirtsassoziation der drei in Deutschland vorkommenden Hantavirus-Arten, PUUV, TULV und DOBV, konzentrierten sich nicht nur auf Ausbruchs- und Endemiegebiete in Baden-Württemberg, Bayern, Nordrhein-Westfalen und Niedersachsen, sondern schlossen auch Nagetiere aus Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Sachsen-Anhalt, Sachsen, Thüringen, Hessen, Schleswig-Holstein und Rheinland-Pfalz ein (Abb. 2A-C).

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, siehe Tabelle 2). 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 (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 (unsere unveröffentlichten Daten).

Bei Untersuchungen in anderen Regionen konnten PUUV-infizierte Rötelmäuse in Sachsen-Anhalt nachgewiesen werden (unsere unveröffentlichten Daten). Bei weiteren Studien anderer Arbeitsgruppen sind auch PUUV-positive Rötelmäuse in der Nähe von Lübeck und Koblenz gefunden worden (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 (ULRICH et al., 2009b).

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 (unsere unveröffentlichten Daten). 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 (siehe Tabelle 2; unsere unveröffentlichten Daten).

7. Monitoring von Hantavirus-Infektionen in Nagetier-Reservoirs

Um Veränderungen in der Hantavirus-Durchseuchung in Rötelmaus-Populationen zu verfolgen, bestand ein zweiter Schwerpunkt der Untersuchungen zu Hantaviren in der Etablierung eines Monitorings von Hantavirus-Infektionen bei Nagetieren an ausgewählten Fangorten. Dazu wurden in ländlichen Regionen Niederbayerns, im Landkreis Osnabrück, in der Stadt Köln und am Truppenübungsplatz Heuberg 2004, 2005 bzw. 2007 Longitudinalstudien begonnen. Diese Untersuchungen zeigten ein stabiles Vorkommen des PUUV in den lokalen Rötelmaus-Populationen. Bei 30 % der in Niederbayern in den Jahren 2004 und 2005 gefangenen Rötelmäuse wurden serologisch und molekularbiologisch PUUV-Infektionen nachgewiesen (ESSBAUER et al., 2006; unsere unveröffentlichten Daten).

Im Kölner Stadtwald wurden bei einer ersten Untersuchung aufgrund gehäuft aufgetretener humaner PUUV-Infektionen von April bis Juni 2005 Rötelmäuse gefangen, von denen mehr als 50 % PUUV-positiv waren (Abb. 4A; ESSBAUER et al., 2007a,b).

Nach Durchführung einer Nagetier-Bekämpfungsmaßnahme im Juli/August 2005 (ULRICH et al., 2006b) wurden im Dezember 2006/Januar 2007, Oktober/November 2007 und November 2008 erneut Rötelmäuse gefangen. Die serologische Analyse der Rötelmäuse zeigte Antikörperprävalenzen zwischen ca. 19 und 29 % (Abb. 4A; unsere unveröffentlichten Daten). Im Durchschnitt aller bisher analysierten Tiere waren deutlich mehr männliche Tiere

(47,4 %) als weibliche Tiere (30,8 %) von einer PUUV-Infektion betroffen (Abb. 4A; unsere unveröffentlichten Daten).

In einem Waldgebiet im Landkreis Osnabrück wurden bei in den Jahren 2005, 2007 und 2008 gefangenen Rötelmäusen PUUV-reaktive Antikörper nachgewiesen, während im Jahr 2006 bei keiner der 6 analysierten Rötelmäuse PUUV-reaktive Antikörper gefunden wurden (Abb. 4B; unsere unveröffentlichten Daten). Im Gegensatz zu den Untersuchungen in Köln zeigte sich kein deutlicher Unterschied in der Seroprävalenz zwischen Männchen (23,1 %) und Weibchen (22,6 %; Abb. 4B; unsere unveröffentlichten Daten).

Seit dem Jahr 2007 sind die Untersuchungen im Landkreis Osnabrück auf weitere Fangorte ausgedehnt worden. Bei Rötelmäusen von allen drei analysierten Fangorten wurden sowohl 2007 als auch 2008 PUUV-infizierte Rötelmäuse nachgewiesen (unsere unveröffentlichten Daten).

Der Truppenübungsplatz Heuberg in Baden-Württemberg wird seit dem Jahr 2007 jährlich beprobt. Hier lag die PUUV-Prävalenz bei Rötelmäusen im Jahr 2007 je nach Beprobungsstandort bei bis zu 52 % mit einem Durchschnitt für alle 17 Fangorte von 17 %. Im darauffolgenden Jahr war keine der drei an zwei weiter beprobten Hantavirus-Hotspots gefangenen Rötelmäuse positiv (unsere unveröffentlichten Daten).

Neben dem hier beschriebenen PUUV-Monitoring in Rötelmäusen wird auch das Vorkommen von DOBV in *Apodemus*-Mäusen und TULV in *Microtus*-Mäusen an ausgewählten Fangorten weiter verfolgt.

8. Neue Monitoringprojekte zu Hantaviren und anderen Nagetier-assoziierten Zoonoseerregern

Neben den oben genannten Longitudinalstudien sind vor kurzem weitere Monitoringprojekte in Hessen, Bayern und Brandenburg begonnen worden. Im Rahmen eines vom Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten Zoonose-Verbundprojektes zum Zecken-übertragenen Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME)-Virus werden vom Arbeitsbereich

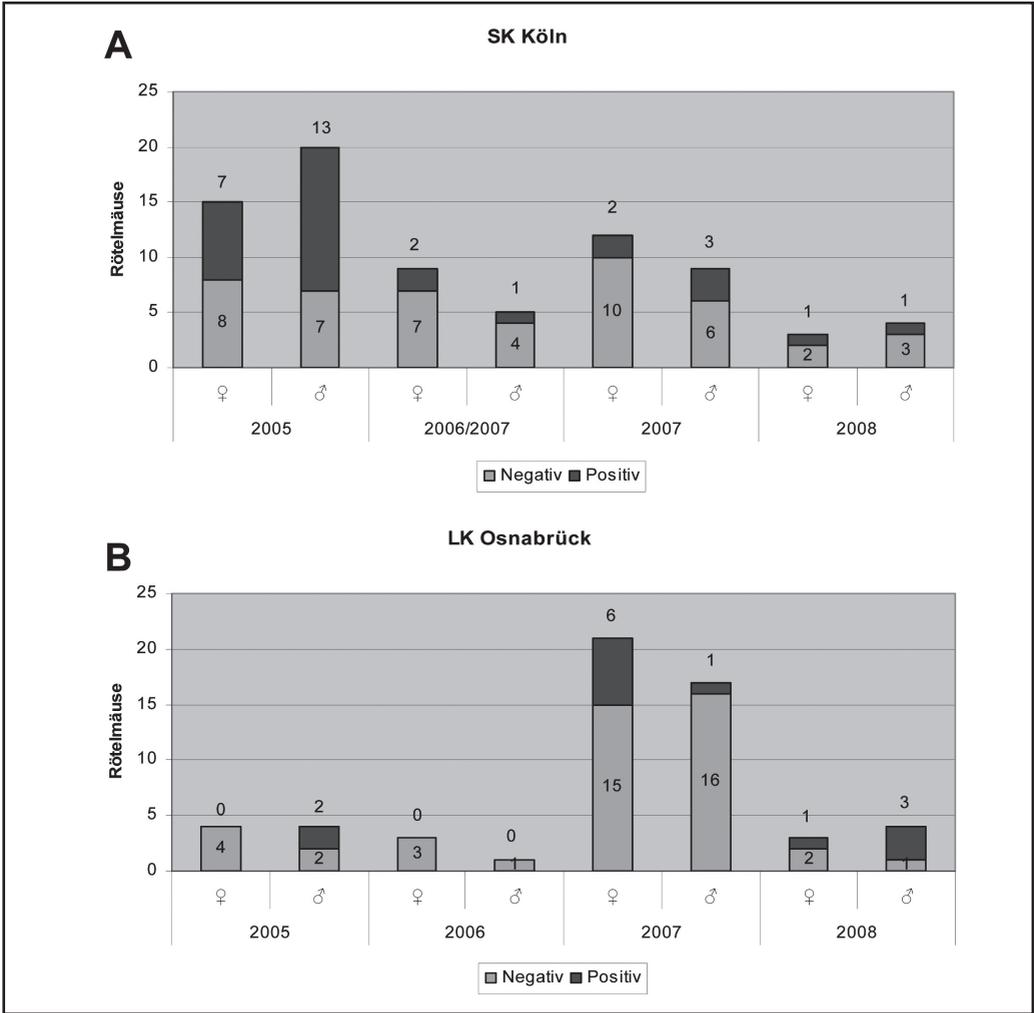


Abb. 4 Serologische Ergebnisse von Puumalavirus-Monitoringuntersuchungen im Stadtkreis (SK) Köln (A) und im Landkreis (LK) Osnabrück (B).

Transudate aller Rötelmäuse wurden mittels eines indirekten Immunglobulin G-Enzymimmunoassays (EIA) unter Verwendung des in Hefe exprimierten Nukleokapsidproteins eines Puumalavirus (PUUV)-Stammes aus Niederbayern (PUUV-Bava) auf das Vorhandensein Hantavirus-reaktiver Antikörper untersucht. Dabei wurde jede Probe jeweils in einem Doppelansatz mit spezifischem Antigen und in bovinem Serumalbumin-haltigem Puffer untersucht. Die Differenz der Mittelwerte der jeweiligen optischen Dichte (OD) bei einer Wellenlänge von 450 nm ergab den finalen OD-Wert jeder einzelnen Probe. Als Negativkontrolle wurde ein Transudat einer serologisch und RT-PCR-negativen Rötelmaus eingesetzt. Ein Serum von einer mit rekombinantem PUUV-Nukleokapsidprotein immunisierten Labormaus diente als Positivkontrolle für den Test. Zur Bewertung der EIA-Ergebnisse wurden obere und untere Grenzwerte definiert: Der obere Grenzwert wurde aus dem doppelten OD-Mittelwert der Negativkontrolle errechnet (ca. 0,1), während sich der untere Grenzwert aus dem einfachen OD-Mittelwert der Negativkontrolle ergab (ca. 0,05). Eine untersuchte Probe wurde als „positiv“ bewertet, wenn der berechnete OD-Wert größer war als der obere Grenzwert. Als „negativ“ wurde das EIA-Ergebnis gewertet, wenn der OD-Wert der Probe kleiner als der untere Grenzwert war. Bei einem finalen OD-Wert zwischen unterem und oberem Grenzwert wurde die Probe als „fraglich“ eingeschätzt. Alle positiven und fraglichen Testergebnisse wurden in einem zweiten EIA überprüft. Die Endauswertung der Ergebnisse erfolgte nach einem kürzlich ausführlich beschriebenen Protokoll (MERTENS et al., 2009).

Wildbiologie und Jagdkunde der Universität Göttingen seit September 2007 in FSME-Endemiegebieten im hessischen Teil des Odenwaldes und in der angrenzenden Rheinebene Untersuchungen zu Populationsdichten und individuellen Merkmalen von Reservoirwirten (Nagetieren und Rehen) und Zeckenvektoren (*Ixodes* spp., *Dermacentor* spp.), zu deren Durchseuchung mit dem FSME-Virus sowie zum Parasitierungsgrad der Reservoirwirte durchgeführt. An 18 Waldstandorten werden Nagetier- und Zeckendaten sowie Klimadaten erfasst und in den betreffenden Förstereien geschossene Rehe beprobt. Die gesammelten Nagetiere, Zecken und Blutplasmaproben der Rehe werden den Arbovirus-Netzwerkpartnern und dem Koordinator des Netzwerkes „Nagetier-übertragene Pathogene“ zu weiteren Untersuchungen übergeben. Deren Befunde über die Durchseuchung von Wirten und Zecken mit dem FSME-Virus werden anschließend dem Arbeitsbereich Wildbiologie und Jagdkunde mitgeteilt, der sie zu seinen zuvor erhobenen Resultaten in Beziehung setzt. Auf diese Weise sollen Zusammenhänge zwischen Wirts- und Vektorenmerkmalen, Durchseuchungsgraden, Klima- und Standortfaktoren erkannt und Übertragungswahrscheinlichkeiten für das FSME-Virus abgeschätzt werden (Rühe, 2007; KIFFNER et al., 2009; VOR et al., 2009).

In Bayern läuft seit August 2008 eine als Drittmittelprojekt durch das Bayerische Staatsministerium für Gesundheit, Umwelt und Verbraucherschutz geförderte Studie „zum Vorkommen Nagetier-übertragener Zoonosen entlang eines Klimagradienten im Nationalpark Bayerischer Wald“. Diese Studie ist eines von acht Projekten des Netzwerkes „VICCI“ (Vector-Borne Infectious Diseases in Climate Change Investigation) im Forschungsverbund „Gesundheitliche Folgen des Klimawandels in Bayern“ (<http://www.bayceer.uni-bayreuth.de/vicci/>).

In diesem VICCI-Teilprojekt werden im Nationalpark Bayerischer Wald und in daran angrenzenden Gebieten bis in die Donau-Auen in verschiedenen Höhenlagen (300–1.400 m üNN) Mäuse mit Lebendfallen gefangen. Im Nationalpark existiert an über 350 Beprobungspunkten ein umfangreiches longitudinales Datenmaterial bezüglich Klima, Niederschlag, Vegetation, Artenvielfalt etc. Von diesen Punk-

ten wurden insgesamt 22 Fangorte für Wildmäuse ausgewählt und mittels GPS genau lokalisiert.

Organe und Blutproben der gefangenen Mäuse werden mittels serologischer und molekularbiologischer Methoden auf Hantaviren und Rickettsien untersucht. Ziel dieser Studie ist es, am Beispiel von Hantaviren und Rickettsien die Prävalenz der Erreger und genetischen Typen in Wildmäusen auf einem Höhen- und damit auch Klimagradienten im Bayerischen Wald festzustellen, diese Erreger in betroffenen Tieren zu quantifizieren und ihre Verteilung in verschiedenen Organen zu beurteilen. Die Ergebnisse der Untersuchungen der Erreger in den Wildmäusen sollen mit den im Nationalpark bereits vorhandenen Daten statistisch ausgewertet werden.

Ein weiterführendes Ziel ist, aus den gewonnenen Daten eine prospektive Risikoabschätzung unter anderem für durch Hantaviren und/oder Rickettsien verursachte Erkrankungen geben zu können.

Das Umweltbundesamt hat für die Jahre von 2009 bis 2012 im Rahmen der UFOPLAN – Vorhaben des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit ein Forschungsvorhaben vergeben, in dem mit Netzwerkpartnern (JKI und FLI) der Zusammenhang von Klimawandel und der Verbreitung Hantavirus-übertragender Nagetiere untersucht werden soll.

Es gibt Hinweise darauf, dass Klimaänderungen einen Einfluss auf die Populationsdichte und -stärke von Nagetieren haben können. So ergab eine Analyse von Klimadaten der Jahre 1995 bis 2007 aus Belgien einen Zusammenhang zwischen spezifischen Klimaereignissen (warmer Sommer, im darauf folgenden Jahr warmer Herbst), die offenbar die Populationsentwicklung von Rötelmäusen begünstigen, und der Häufigkeit des Auftretens von Hantavirus-Erkrankungen beim Menschen (TERSAGO et al., 2009).

Nach Mastjahren erreichen Rötelmäuse Populationsspitzen. Solche Jahre, in denen das Nahrungsangebot für die Mäuse (Eicheln und Bucheckern) stark ansteigt, kommen regelmäßig vor. Die Frequenz des Vorkommens von Mastjahren hat offenbar klimabedingt von ursprünglich alle 6 Jahre (im Zeitraum von 1895 bis 1929) auf

alle 2 bis 3 Jahre (im Zeitraum von 1974 bis 2006) zugenommen (ÖVERGAARD et al., 2007). Im Rahmen des Forschungsvorhabens werden die Populationsgrößen der Nagetiere und deren Entwicklung vom JKI an 4 Standorten in Deutschland untersucht, von denen 2 Klima-Extremstandorte sind. Alle Standorte liegen in Regionen mit bekannten Hantavirus-Endemiegebieten.

Das zu untersuchende Artenspektrum umfasst Rötelmäuse, Brandmäuse und Feldmäuse. Die gefangenen Tiere sollen vom FLI auf ihre Durchseuchung mit Hantaviren untersucht, die entsprechende Hantavirus-Art identifiziert und die Erregerlast in ausgewählten Organen bestimmt werden. Die so gewonnenen Daten zu Nagetierpopulationen und deren Durchseuchung mit Hantaviren werden auf Korrelationen zwischen Nagetierhäufigkeiten und Durchseuchungsraten, Klimafaktoren und Abundanz der Nagetiere sowie Abundanzen der verschiedenen Nagetierarten (Vergleich Rötelmaus/Feldmaus) geprüft. Die Ergebnisse sollen die zuständigen Behörden in die Lage versetzen, entsprechende Gefährdungslagen frühzeitig erkennen zu können.

Der Sonderforschungsbereich/Transregio 38 der Brandenburgischen Technischen Universität (BTU) Cottbus, der Technischen Universität München und der Eidgenössischen Technischen Hochschule Zürich beschäftigt sich seit Mitte 2007 in einem künstlich geschaffenen Wassereinzugsgebiet im Braunkohlentagebau Welzow-Süd, südlich von Cottbus, mit Prozessen der Ökosystementwicklung (GERWIN et al., 2009).

Die 6 ha große Fläche stellt einen repräsentativen Landschaftsausschnitt dar und blieb einer nicht gelenkten Eigenentwicklung überlassen. Es wird versucht, Struktur-Prozess-Interaktionen für das Initialstadium der Ökosystemgenese abzuleiten. In Ergänzung dieser bereits laufenden Studie wurde im April 2009 eine gemeinsame Langzeitstudie der BTU Cottbus, des Senckenberg-Museums für Naturkunde Görlitz und des Friedrich-Loeffler-Instituts (FLI) begonnen, die sich den Migrationsprozessen von Nagetieren und den mit ihnen assoziierten Krankheitserregern widmen soll.

Das Ziel dieser Untersuchungen besteht insbesondere darin aufzuklären, wie sich Gründereffekte

in einer Nagetier-Population auf die molekulare Evolution der mit ihnen assoziierten Krankheitserreger auswirken.

Die hier vorgestellten Longitudinalstudien in verschiedenen geografischen Regionen werden zukünftig wichtige Erkenntnisse zu Evolutionsprozessen bei Hantaviren und anderen Nagetier-assoziierten Zoonoseerregern und den zugrunde liegenden Mechanismen in Nagetier-Populationen liefern.

Danksagung

Die Autoren möchten sich ganz herzlich bei allen Partnern des Netzwerkes „Nagetier-übertragene Pathogene“ und weiteren Kooperationspartnern bedanken.

Der Dank gilt insbesondere Heike Kubitz, Martina Steffen und Dörte Kaufmann für die langjährige Unterstützung der Untersuchungen und Kirsten Tackmann und Roswitha Mattis für die Ausarbeitung der Standardsektionsprotokolle. Die Untersuchungen im Labor von R.G. Ulrich werden durch das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV), Forschungsvorhaben 07HS027, finanziell unterstützt.

Susanne Schex wird im Rahmen des VICCI-Projektes durch das Bayerische Staatsministerium für Umwelt und Gesundheit gefördert. Jonas Schmidt-Chanitsch und Mathias Schlegel danken dem Förderverein des Friedrich-Loeffler-Instituts und der Paul und Ursula Klein-Stiftung sowie Stefan Richter und Ragnar Kinzelbach für die Unterstützung.

Zusammenfassung

Mit der Einführung des Infektionsschutzgesetzes und der damit verbundenen Meldepflicht für ausgewählte humane Infektionskrankheiten ist die Kenntnis der Häufigkeit und geografischen Verbreitung von Infektionen mit Nagetier-assoziierten Zoonoseerregern deutlich verbessert worden. Im Gegensatz dazu ist zur Variation von geografischer Verbreitung und Häufigkeit von Infektionen in Nagetier- und anderen Kleinsäuger-Reservoirien und über die zugrunde liegenden molekularen und Po-

pulations-basierten Mechanismen sehr wenig bekannt. Aus diesem Grund wurde in Deutschland das Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“ etabliert, das interdisziplinäre Untersuchungen zu Prozessen in Nagetier- und Kleinsäuger-Populationen und den damit assoziierten Zoonoseerregern sowie deren Einfluss auf die Häufigkeit humaner Infektionen mit diesen Erregern unterstützt. In Zusammenarbeit mit einer Vielzahl von Kooperationspartnern wurden bisher ca. 7.500 Nagetiere und andere Kleinsäuger in 14 Bundesländern gesammelt.

Ein Standardprotokoll für die zentrale Sektion der Tiere und die nachfolgende Dokumentation von biometrischen Daten und Ergebnissen der serologischen und molekularbiologischen Untersuchungen ermöglicht zukünftig eine umfassende Beurteilung der Durchseuchung von Reservoirtieren mit den verschiedenen Zoonoseerregern.

Ein Monitoring von Hantaviren in Nagetieren wurde in einer Reihe von Bundesländern initiiert: Baden-Württemberg, Bayern, Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen, Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen, Schleswig-Holstein, Hessen, Rheinland-Pfalz.

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-Ausbruchsgebieten 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, wie FSME-Virus, Leptospiren und Borrelien, begonnen worden. Die begonnenen Longitudinalstudien werden Schlussfolgerungen zur molekularen Evolution von Hantaviren und anderen Nagetier-assoziierten Erregern und zu

Veränderungen in deren Häufigkeit und Verbreitung in Reservoirwirten ermöglichen. Diese Untersuchungen werden zukünftig eine verbesserte Risikoabschätzung für die Gefährdung der Bevölkerung ermöglichen.

Summary

Network “Rodent-borne pathogens”: Monitoring of hantavirus infections in Germany

Since the introduction of the German Federal Infection Protection Act (Infektionsschutzgesetz) we gained substantial knowledge regarding the prevalence and geographical occurrence of notifiable rodent-borne diseases. Despite these descriptive data on the human cases, we are currently lacking necessary data on the abundance and geographical distribution of the infections in reservoir rodent hosts.

Further, variations in the population dynamics of rodents and other small mammals are poorly explored with regard to their driving forces, and the consequences for the prevalence and distribution of a given pathogen within the rodent community. In order to shed light on the processes within the rodent populations leading to clusters of human infections, we have recently established the interdisciplinary network „Rodent-borne pathogens“ in Germany. Together with the partners of the network a total of about 7,500 rodents and other small mammals were collected in fourteen Federal States.

A standard procedure including a standardised protocol for necropsy and documentation of biometric data was developed which will facilitate the interpretation of prevalence data of each zoonotic pathogen within the various reservoir hosts. Monitoring for hantaviruses in rodent hosts was initiated in twelve German states (Baden-Wuerttemberg, Bavaria, North Rhine-Westphalia, Lower Saxony, Mecklenburg-Western Pomerania, Brandenburg, Saxony, Saxony-Anhalt, Thuringia, Schleswig-Holstein, Hesse, Rhineland-Palatinate).

While a broad geographical distribution was found for both *Puumala virus* (PUUV) in bank voles and *Tula virus* in *Microtus* mice, *Dobrava-Belgrade virus*-positive *Apodemus* mice were thus far only found in north-east Germa-

ny, i.e., Brandenburg, Mecklenburg-Western Pomerania and Lower Saxony. In regions with clusters of human hantavirus cases in Baden-Wuerttemberg, Bavaria, North Rhine-Westphalia and Lower Saxony, the prevalence of PUUV in the corresponding bank vole populations was higher than in other regions of our study area. The first results of longitudinal studies in North Rhine-Westphalia (City of Cologne), Bavaria (Lower Bavaria) and Lower Saxony (close to the city of Osnabrück) revealed a continuing presence of PUUV in the respective vole populations.

Besides hantaviruses, similar studies for the detection of other rodent-associated zoonotic pathogens such as tick-borne encephalitis virus, *Leptospira* and *Borrelia* were initiated. These long-term studies will lead to a better understanding of the molecular evolution of hantaviruses and other zoonotic rodent-borne pathogens and of the fluctuations in abundance and geographic distribution of their reservoir hosts. Hence, we are aiming to understand the mechanisms leading to clusters of human cases, which are required for robust risk assessment and the development of suitable prevention strategies.

Literatur

- BECKER, C.; KURTH, A.; HESSLER, F.; KRAMP, H.; GOKEL, M.; HOFFMANN, R.; KUCZKA, A. & NITSCHKE, A. (2009): Kuhpocken bei Haltern von Farbratten – Ein nicht immer sofort erkanntes Krankheitsbild. – *Dt. Ärztebl.* **19**: 329–334.
- BUNDESAMT FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ UND LEBENSMITTELSICHERHEIT (2008): Bekanntmachung der geprüften und anerkannten Mittel und Verfahren zur Bekämpfung von tierischen Schädlingen nach §18 Infektionsschutzgesetz. – *Bundesgesundheitsbl.* **51**: 1220–1238.
- EHLERS, B.; KUCHLER, J.; YASMUM, N.; DURAL, G.; SCHMIDT-CHANASIT, J.; JÄKEL, T.; MATUSCHKA, F.-R.; RICHTER, D.; ESSBAUER, S.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.
- EHLERS, B.; DURAL, G.; YASMUM, N.; LEMBO, T.; DE THOISY, B.; RYSER-DEGIORGIS, M.-P.; ULRICH, R.G. & MCGEOCH, D.J. (2008): Novel mammalian herpesviruses and lineages within the *Gammaherpesvirinae*: Cospeciation and interspecies transfer. – *J. Virol.* **82**: 3509–3516.
- 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.; SASNAUKAS, 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.
- GERWIN, W.; RAAB, T.; BIEMELT, D.; BENS, O. & HÜTTL, R.F. (2009): The artificial water catchment “Chicken Creek” as an observatory for critical zone processes and structures. – *Hydrol. Earth Syst. Sci. Discuss.* **6**: 1769–1795.
- 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.
- 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.
- JONES, K.E.; PATEL, N.G.; LEVY, M.A.; STOREYGARD, A.; BALK, D.; GITTLEMAN, J.L.; DASZAK, P. (2008): Global trends in emerging infectious diseases. – *Nature* **451**: 990–993.
- KANG, H.J.; BENNETT, S.N.; SUMIBCAY, L.; ARAI, S.; HOPE, A.G.; MOCZ, G.; SONG, J.W.; COOK, J.A.; YANAGIHARA, R. (2009): Evolutionary insights from a genetically divergent hantavirus harbored by the European common mole (*Talpa europaea*). *PLoS One* **4**: e6149.
- KIFFNER, C.; VOR, T. & RÜHE, F. (2009): Numerical response of ticks in relation to small rodent densities. – X. International Jena Symposium on tick-borne diseases (formerly IPS) 2009, J. SÜSS & O. KAHL eds. Abstracts: 36.
- KLEMPA, B.; MEISEL, H.; RÄTH, 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.; DENYS, C.; KOIVOGUI, L.; TER MEULEN, J. & KRÜGER, D.H. (2006): Hantavirus in African wood mouse, Guinea. – *Emerg. Infect. Dis.* **12**: 838–840.
- 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.

- MENDEL, R.; BORDIHN, N.; WEGNER, U.; WENDEL, H. & NIK-LASSON, B. (1999): Hantavirus Dobrava infection with pulmonary manifestation. – *Med. Microbiol. Immunol.* **188**: 51–53.
- MERTENS, M.; WÖLFEL, R.; ULLRICH, K.; YOSHIMATSU, K.; BLUMHARDT, J.; RÖMER, I.; ESSER, J.; SCHMIDT-CHANASIT, J.; GROSCHUP, M.H.; DOBLER, G.; ESSBAUER, S.S. & ULLRICH, R.G. (2009): Seroepidemiological study in a *Puumala virus* outbreak area in South-East Germany. – *Med. Microbiol. Immunol.* **198**: 83–91.
- ÖVERGAARD, R.; GEMMEL, P. & KARLSSON, M. (2007): Effects of weather conditions on mast year frequency in beech (*Fagus sylvatica* L.) in Sweden. – *Forestry* **80**: 555–565.
- PELZ, H.-J.; ROST, S. & MÜLLER, C.R. (2007): DNA-based field monitoring of warfarin resistance in rats (*Rattus norvegicus*). – *Int. J. Pest Management* **53**: 281–284.
- PELZ, H.-J. & FREISE, J. (2009): Antikoagulantien-Resistenz bei kommensalen Nagern. – *Mitt. Julius Kühn-Institut* **421**: 68–75.
- 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.
- RAZANSKIENE, A.; SCHMIDT, J.; GELDMACHER, A.; RITZI, A.; NIEDRIG, M.; LUNDKVIST, Å.; KRÜGER, D.H.; MEISEL, H.; SASNAUSKAS, K. & ULLRICH, 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.
- RÜHE, F. (2007): Zeckenparasitismus bei Wühlmäusen, Mäusen und Rehen in Deutschland: Untersuchung arboviraler Infektionsraten in Beziehung zu Populationsdichten und individuellen Merkmalen der Wirtstiere. Zoonosen-Forschung: Gemeinsame Herausforderung für Veterinär- und Humanmedizin. – Tagungsband zum BMBF-Workshop am 24./25. September 2007 in Berlin: 33.
- 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.
- SCHMIDT, J.; JANDRIG, B.; KLEMPA, B.; YOSHIMATSU, K.; ARIKAWA, J.; MEISEL, H.; NIEDRIG, M.; PITRA, C.; KRÜGER, D.H. & ULLRICH, R.G. (2005): Nucleocapsid protein of cell culture-adapted Seoul virus strain 80–39: Analysis of its encoding sequence, expression in yeast and immuno-reactivity. – *Virus Genes* **30**: 37–48.
- SIBOLD, C.; ULLRICH, 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.
- TERSAGO, K.; VERHAGEN, R.; SERVAIS, A.; HEYMAN, P.; DUCCOFFRE, G. & LEIRS, H. (2009): Hantavirus disease (nephropathia epidemica) in Belgium: effects of tree seed production and climate. – *Epidemiol. Infect.* **137**: 250–256.
- ULLRICH, 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.
- ULLRICH, R.G.; ESSBAUER, S.S.; WENK, M. & KOCH, J. (2005): Gefahr für den Jäger? – *Pirsch – Magazin für Jagd und Natur* **18**: 20–21.
- ULLRICH, R.G.; ESSBAUER, S.S.; SCHMIDT, J.; SCHÜTT, M.; KOCH, J.; CONRATHS, F.J.; PELZ, H.-J. & WENK, M. (2006a): Zunehmende Gefährdung durch Nagetier-übertragene Hantaviren? *AFZ – Der Wald* **2**: 90–94.
- ULLRICH, 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. (2006b): Zoonoseforschung: Hantaviren und Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“. – *Pest Control News* **33**: 6–9.
- ULLRICH, R.G.; KOCH, J.; SCHMIDT-CHANASIT, J.; MERTENS, M.; PELZ, H.-J.; JACOB, J.; MADEJA, E.L.; QUAST, H.; FREISE, J.; GROSCHUP, M.H.; CONRATHS, F.J.; DOBLER, G.; BRADT, K.; WEGENER, W. & ESSBAUER, S.S. (2007): 2005, ein Jahr der Hantaviren – Quo vadis? *Der Hygieneinspektor. – Umwelt- und Infektionshygiene* **9**: 61–68.
- ULLRICH, 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.; NITSCHKE, A.; KALLIES, R.; JOHNE, R.; GÜNTHER, S.; HENNING, K.; GRUNOW, R.; WENK, M.; MAUL, L.C.; HUNFELD, K.-P.; WÖLFEL, R.; SCHARLES, G.; SCHOLZ, H.C.; BROCKMANN, S.O.; PFEFFER, M. & ESSBAUER, S.S. (2009a): Nagetiere und Nagetier-assoziierte Krankheitserreger – das Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“ stellt sich vor. – *Bundesgesundheitsbl. – Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz* **52**: 352–369.
- ULLRICH, R.G.; SCHLEGEL, M.; SCHMIDT-CHANASIT, J.; JACOB, J.; FREISE, J.; PELZ, H.-J.; MERTENS, M.; WENK, M.; BÜCHNER, T.; MASUR, D.; SEVKE, K.; MEIER, M.; THIEL, J.; TRIEBENBACHER, C.; BUSCHMANN, A.; LANG, J.; LÖHR, P.W.; ALLGÖWER, R.; BORKENHAGEN, P.; SCHRÖDER, T.; ENDEPOLS, S.; HEIDECHE, T.; STODIAN, I.; HUEPPPO, O.; HORNUNG, M.; FIEDLER, W.; KRÜGER, F.; RÜHE, F.; GERSTENGARBE, F.-W.; PFEFFER, M.; WEGENER, W.; BEMMANN, M.; OHLMEYER, L.; WOLF, R.; GEHRKE, A.; HEIDECHE, D.; STUBBE, M.; ZOLLER, H.; KOCH, J.; BROCKMANN, S.O.; HECKEL, G. & ESSBAUER, S.S. (2009b): Hantaviren und Nagetiere in Deutschland: Das Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“. – *Mitt. Julius-Kühn-Institut* **421**: 76–92.
- 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.

- VOR, T.; KIFFNER, C. & RÜHE, F. (2009): Tick burdens on roe deer (*Capreolus capreolus* L.). – X. International Jena Symposium on tick-borne diseases (formerly IPS) 2009, J. SÜSS & O. KAHL eds. Abstracts: 97.
- WHO (1998): <http://www.who.int/infectious-disease-report/pages/graph1.html>.
- WOOLHOUSE, M.E. & GOWTAGE-SEQUERIA, S. (2005): Host range and emerging and reemerging pathogens. – *Emerg Infect Dis* **11**: 1842–1847.
- 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.

Anschrift des korrespondierenden Autors:

PD Dr. RAINER G. ULRICH
Friedrich-Loeffler-Institut
Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit,
Institut für neue und neuartige Tierseuchenerreger
Südufer 10
D-17493 Greifswald – Insel Riems
Tel.: 038351-7159;
Fax: 038351-7192
E-Mail: rainer.ulrich@fli.bund.de

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Beiträge zur Jagd- und Wildforschung](#)

Jahr/Year: 2009

Band/Volume: [34](#)

Autor(en)/Author(s): diverse

Artikel/Article: [Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“: Monitoring von Hantavirus-Infektionen in Deutschland 229-250](#)