

Der Sprung von der Maus zum Menschen:

Infektionen durch Hantaviren

Detlev H. Krüger, Institut für Virologie, Univ.-Klinikum Charité, Humboldt-Universität Berlin

► Hantaviren gehören zur Gruppe der „emerging“ Viren, die in letzter Zeit verstärkte Aufmerksamkeit erfahren. Ursache dafür sind in größerer Zahl oder sogar völlig neu diagnostizierte menschliche Erkrankungen, die durch Infektionen mit solchen Viren (dazu gehören beispielsweise auch HIV, Influenza- oder Ebolaviren) hervorgerufen werden. Viele der als „emerging“ klassifizierten Viren stammen von Tieren. Es handelt sich bei den Erkrankungen des Menschen also um Zoonosen.

Den natürlichen Reservoirwirt für die Hantaviren bilden bestimmte Nagerspezies, die in der Regel persistent infiziert sind, jedoch nicht selbst erkranken. Offensichtlich kam es im Verlaufe der Evolution zu einer parallelen Entwicklung von Virus und Wirt, da bestimmte Virusspezies jeweils mit bestimmten Nagerarten als dem natürlichen Wirt assoziiert sind (1). In Analogie zum Terminus Arboviren („arthropode-borne viruses“), unter dem man die durch Arthropoden auf den Menschen übertragene Viren zusammenfasst (z. B. Gelbfieberevirus, Zeckenencephalitisvirus), können die Hantaviren auch als Roboviren („rodent-borne viruses“) bezeichnet werden.

Die Viren und ihre Reservoirwirte

Das Genus Hantavirus gehört taxonomisch zur Familie *Bunyaviridae*. Es handelt

sich um umhüllte, sphärische Partikel mit einem Durchmesser von 80 bis 110 nm. Das Virusgenom besteht aus drei Segmenten einer Negativstrang-RNA; das große Segment (L) kodiert die virusspezifische RNA-Polymerase, das mittlere Segment (M) die beiden Glykoproteine (G1, G2) der Virushülle, und das kleinste Segment (S) das virale Nukleokapsidprotein.

Es können verschiedene Virusspezies unterschieden werden, die in der Literatur auch als Serotypen oder genetische Gruppen bezeichnet werden. Die natürlichen Reservoirwirte gehören verschiedenen Unterfamilien der *Muridae* an, und zwar den *Arvicolinae*, *Murinae* und in Amerika den *Sigmodontinae*. Die gegenwärtig bekannten Hantaviren sind molekular gut charakterisiert und in phylogenetische Stammbäumen eingeordnet. Ihre phylogenetische Nähe oder Distanz ähnelt in der Regel auch dem Verwandtschaftsgrad ihrer Reservoirwirte, was in ersten molekularen Analysen (D-Loop- und Cytochrom-C-Gen-Sequenzen) der jeweiligen Nager bestätigt werden konnte. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die wichtigsten Hantaviren und ihre Reservoirwirte.

Es existieren jedoch auch Hinweise auf vollzogene Wirtswechsel in der Virusevolution. Außerdem gibt es Fälle von Übertragungen der Viren auf neue Spezies, ohne dass das Virus in der neuen Spezies Infekt-

ketten ausbilden kann: Das beste Beispiel dafür ist die Infektion des Menschen.

Das Hantaan-Virus kann als der Prototyp für das Virusgenus gelten; es wurde in den siebziger Jahren als erstes Hantavirus in Korea aus der Brandmaus (*Apodemus agrarius*) isoliert. Das bekannteste europäische Hantavirus ist das Puumala-Virus, das in der Rötelmaus (*Clethrionomys glareolus*) vorkommt, welche weite Teile Europas besiedelt. Das Sin Nombre-Virus war das erste in Neuweltmäusen vorkommende Hantavirus, das 1993 entdeckt wurde. Inzwischen sind mehrere Virusspezies aus Neuweltmäusen bekannt, von denen einige beim Menschen schwere Erkrankungen auslösen können (Tabelle 1).

Grundlage der molekularen Evolution der Hantaviren ist das Auftreten von Mutationen auf Grund von Replikationsfehlern der viralen RNA-Polymerase. Das segmentierte Genom dürfte auch Reassortment-Prozesse möglich machen, ähnlich denen, wie sie in der Evolution der Influenzaviren auftreten und zu Antigenshifts führen. Bisher konnten solche genetischen Reassortments beim Hantavirus jedoch nur zwischen sehr nahe verwandten Virusstämmen einer Spezies und in der Regel auch nur bei Ko-Infektion von Zellen im Labor gefunden werden. Kürzlich gelang es erstmals, strenge Hinweise für das Auftreten homologer Rekombinationsprozesse in der natürlichen Evolution der Hantaviren zu erhalten. Dies ist gleichzeitig der erste bekannte Fall homologer Rekombination bei segmentierten Negativstrang-RNA-Viren (2). Wenn die parallele Entwicklung von Virus und Wirt in der Evolution vollzogen ist, sind Reassortment- und Rekombinationsprozesse zwischen Vertretern verschiedener Hantavirus-Spezies eher unwahrscheinlich, da sie unterschiedliche Wirte besiedeln.

Der Mensch als Fehlwirt

Beim Wirtswechsel von Viren kann man zwei Phasen unterscheiden: Zunächst die Besiedlung von Individuen der neuen Wirtsspezies und zweitens die Adaptation des Erregers an die neue Wirtsspezies und die Ausbildung von Infektketten innerhalb derselben. Diesen zweiten Schritt haben beispielsweise die Humanen Immundefizienzviren und die Influenzaviren vollzogen bzw. vollziehen ihn (im Falle der Influenzaviren) immer wieder. Die Übertragung von Hantaviren von den Nagerreservoirs auf den Menschen scheint über die erste Phase nicht hinauszugehen. Bisher wurde erst ein Fall einer Ausbreitung des Virus in einer kleinen Personengruppe berichtet (3). In der Regel kann man jedoch davon ausgehen, dass das Virus stets neu in die menschliche Population eingeschleppt werden muss.

Reservoirwirt (Familie <i>Muridae</i>)		Virus (Familie <i>Bunyaviridae</i> , Genus <i>Hantavirus</i>)	Erkrankung beim Menschen
Unterfamilie	Species	Species	
<i>Arvicolinae</i>	<i>Clethrionomys glareolus</i> (Rötelmaus)	Puumala-Virus (PUUV)	HFRS (NE)
	<i>Microtus arvalis</i> (Feldmaus)	Tula-Virus (TULV)	Nicht bekannt
<i>Murinae</i>	<i>Apodemus agrarius</i> (Brandmaus)	Hantaan-Virus (HTNV)	HFRS
	<i>A. agrarius</i>	Dobrava-Virus (DOBV-Aa)	HFRS (NE)
	<i>A. flavicollis</i> (Gelbhalsmaus)	Dobrava-Virus (DOBV-Af)	HFRS
	<i>Rattus rattus</i> , <i>R. norvegicus</i> (Haus- und Wanderratte)	Seoul-Virus (SEOV)	HFRS
<i>Sigmodontinae</i>	<i>Peromyscus maniculatus</i>	Sin Nombre-Virus (SNV)	HPS
	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Andes-Virus (ANDV)	HPS

Tab. 1: Hantaviren (Auswahl): Nagerreservoirs und Erkrankungen beim Menschen. HFRS, Hämorrhagisches Fieber mit Renalem Syndrom; NE, Nephropathia epidemica; HPS, Hantavirus Pulmonales Syndrom

Die Pathogenität/Virulenz der Viren für den Menschen ist, in Abhängigkeit von der infizierenden Virusspezies, sehr unterschiedlich. So scheint das von Feldmäusen übertragene Tula-Virus nicht humanpathogen zu sein, während das Puumala-Virus, das von den ebenfalls den *Arvicolinae* anhörenden Rötelmäusen übertragen wird, in Europa die „Nephropathia epidemica“ auslöst, eine relativ milde, in der Regel spontan ausheilende Form des hämorrhagischen Fiebers mit Renalem Syndrom (HFRS). Klinisch schwerere Formen des HFRS mit einer Letalität von bis zu 15 Prozent treten bei Infektion mit dem Hantaan-Virus in Asien auf. Das Dobrava-Virus, das auf dem Balkan vorkommt (Überträger: Gelbhalsmaus), führt ebenfalls zu schwerem HFRS. Die höchste Letalität wird bei Erkrankungen nach Infektion mit dem Sin-Nombre-Virus und verwandten, von Neuweltmäusen übertragenen, Hantaviren in Amerika beobachtet. Sie liegt bei 50 Prozent der Erkrankten, wobei im Gegensatz zu Infektionen mit den in Europa und Asien endemischen Hantaviren nicht ein Nierenversagen, sondern ein Lungenversagen (Hantavirus Pulmonary Syndrome) im Mittelpunkt des klinischen Bildes steht (4).

Zur Situation in Mitteleuropa

Seroepidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass in Deutschland etwa zwei Prozent der Bevölkerung Antikörper gegen Hantaviren aufweisen (5). Die Durchseuchung ist unterschiedlich: So wurden bei den Bewohnern bestimmter Orte im Südwesten Deutschlands höhere Seroprävalenzen gefunden. Gefährdet sind vor allem Personen, die aus beruflichen Gründen oder wegen ihrer sonstigen Wohn- und Lebensumstände häufiger als die Normalbevölkerung Kontakt mit Nagetieren und ihren Ausscheidungen haben, dazu gehören zum Beispiel Waldarbeiter.

Bisher war man davon ausgegangen, dass in Deutschland und Mitteleuropa vor allem Infektionen mit dem Puumala-Virus vorkommen und auch Erkrankungen hervorrufen. Eine Feststellung der jeweiligen Hantavirus-Spezies, die zur Infektion führte, ist durch die Bestimmung speziesspezifischer neutralisierender Antikörper mit Hilfe eines Virus-Neutralisationstests möglich. Dadurch konnte 1998 in Deutschland erstmalig für einen Patienten mit Nephropathia epidemica gezeigt werden, dass er an einer Infektion mit dem Dobrava-Virus litt (6). Dieses bislang in Mitteleuropa unbekannt Virus konnte inzwischen als die Infektionsursache einer größeren Zahl von Patienten in Deutschland und der Slowakei gefunden werden (7). Während Infektionen mit dem Dobrava-Virus in Südost-Europa (Balkan) zu schwerem HFRS führen, sind die in Mittel-

europa beobachteten Fälle eher klinisch mild oder moderat, die Verläufe ähneln der durch Puumala-Viren ausgelösten Nephropathia epidemica.

Eine Begründung für diese unterschiedliche Virulenz von Vertretern derselben Hantavirus-Spezies wurde inzwischen gefunden. Mit Hilfe der PCR wurden aus dem Gewebe

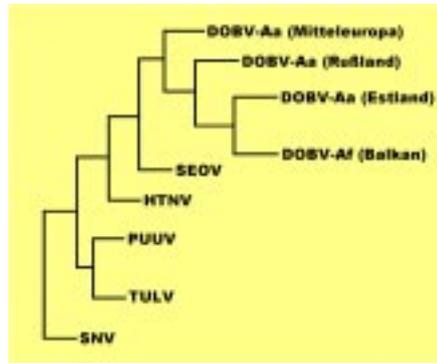


Abb. 1: Phylogenetischer Stammbaum der genetischen Linien des Dobrava-Virus sowie weiterer Hantavirus-Spezies auf der Grundlage von Ähnlichkeitsanalysen der Nukleotidsequenzen des Nukleokapsidprotein-Gens mit dem PHYLIP Software-Paket (stark schematisiert)

gefangener Mäuse virale Nukleinsäuren amplifiziert und sequenziert. Dabei stellte sich heraus, dass im Gegensatz zum Balkan – wo das Dobrava-Virus in der Gelbhalsmaus (*Apodemus flavicollis*) vorkommt – in Mitteleuropa die Brandmaus (*Apodemus agrarius*) Reservoirwirt der Vertreter des Dobrava-Virus ist (Tabelle 1). Phylogenetische Analysen der viralen Nukleotidsequenzen haben ergeben, dass sich die in *A. agrarius* vorkommenden Virusstämme (DOBV-Aa) deutlich von denen aus *A. flavicollis* (DOBV-Af) unterscheiden und eine eigene genetische Linie (Subspezies) bilden (7)(Abb. 1). Dies hat interessante Konsequenzen für die Betrachtungen zur parallelen Evolution von Hantaviren und ihren Wirten: Nach der gegenwärtigen Taxonomie beherbergt die Brandmaus (*A. agrarius*) in Asien das Hantaan-Virus, in Europa aber eine Subspezies des Dobrava-Virus, DOBV-Aa. Das Dobrava-Virus seinerseits kann je nach Virus-Subspezies durch *A. agrarius* oder *A. flavicollis* beherbergt werden.

Zukünftige molekulare Untersuchungen zur phylogenetischen Verwandtschaft der asiatischen und europäischen Brandmaus sowie eine funktionellere Definition des Terminus Virusspezies (8) werden sicherlich Klarheit in diese taxonomischen Fragen bringen. Es erscheint in diesem Zusammenhang interessant, dass mit DOBV-Aa infizierte *A. agrarius*- und mit DOBV-Af infizierte *A. flavicollis*-Tiere im geografischen Grenzbereich zwischen Mittel- und Südost-Europa sympatrisch auftreten (7), womit ein Argument für die Klassifizierung der beiden

Viruslinien als eher unterschiedliche Spezies gegeben wäre.

Ein wichtiger Inhalt zukünftiger Untersuchungen ist die molekulare Analyse der den Menschen infizierenden Hantaviren nicht nur über die Serotypisierung aus menschlichen Blut, sondern über Nukleinsäureamplifikation und Sequenzanalyse, wodurch direkte molekulare Ähnlichkeitsbetrachtungen zu in den relevanten Nagerreservoirs nachgewiesenen Virustypen ermöglicht werden. Da das Virus beim Menschen nur kurzzeitig nach Ausbruch der klinischen Symptome durch PCR aus dem Blut nachweisbar ist, kommen der frühen Erfassung der Patienten, der Probengewinnung und dem sachgerechten Probentransport in das Speziallabor eine entscheidende Bedeutung zu.

Danksagung

Die Arbeiten zur Hantavirus-Thematik werden gegenwärtig durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, die Europäische Kommission, das Bundesministerium für Gesundheit, den Fonds der Chemischen Industrie und die Humboldt-Universität gefördert.

Literatur

- (1) Plyusnin, A., Krüger, D.H., Lundkvist, Å. (2000): Hantavirus infections in Europe. *Adv. Virus Res.*, in press.
- (2) Sibold, C., Meisel, H., Krüger, D.H., Labuda, M., Lysy, J., Kozuch, O., Pejcoch, M., Vaheri, A., Plyusnin, A. (1999): Recombination in Tula hantavirus evolution: analysis of genetic lineages from Slovakia. *J. Virol.* 73: 667-675.
- (3) Padula, P.J., Edelstein, A., Miguel, S.D.L., López, N.M., Rossi, C.M., Rabinovich, R.D. (1998): Hantavirus pulmonary syndrome outbreak in Argentina: Molecular evidence for person-to-person transmission of Andes virus. *Virology* 241: 323-330.
- (4) Mertz, G.J., Hjelle, B.L., Bryan, R.T. (1997): Hantavirus infection. *Adv. Intern. Med.* 42: 369-421.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) Sibold, C., Ulrich, R., 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 (HFRS) in central Europe and is carried by two different *Apodemus* mice species. *J. Med. Virol.*, in press.
- (8) Van Regenmortel, M.H.V., Fauquet, C.M., Bishop, D.H.L., eds. (2000): Virus Taxonomy. *Academic Press, San Diego*, pp. 609-612.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Detlev H. Krüger

Institut für Virologie
Univ.-Klinikum Charité
Humboldt-Universität
D-10098 Berlin
Tel: 030-2802-2387, Fax: 030-2802-2180