

Immun-
histochemischer
Nachweis
von Bornavirus-
Antigen in
neuronaalem
Gewebe

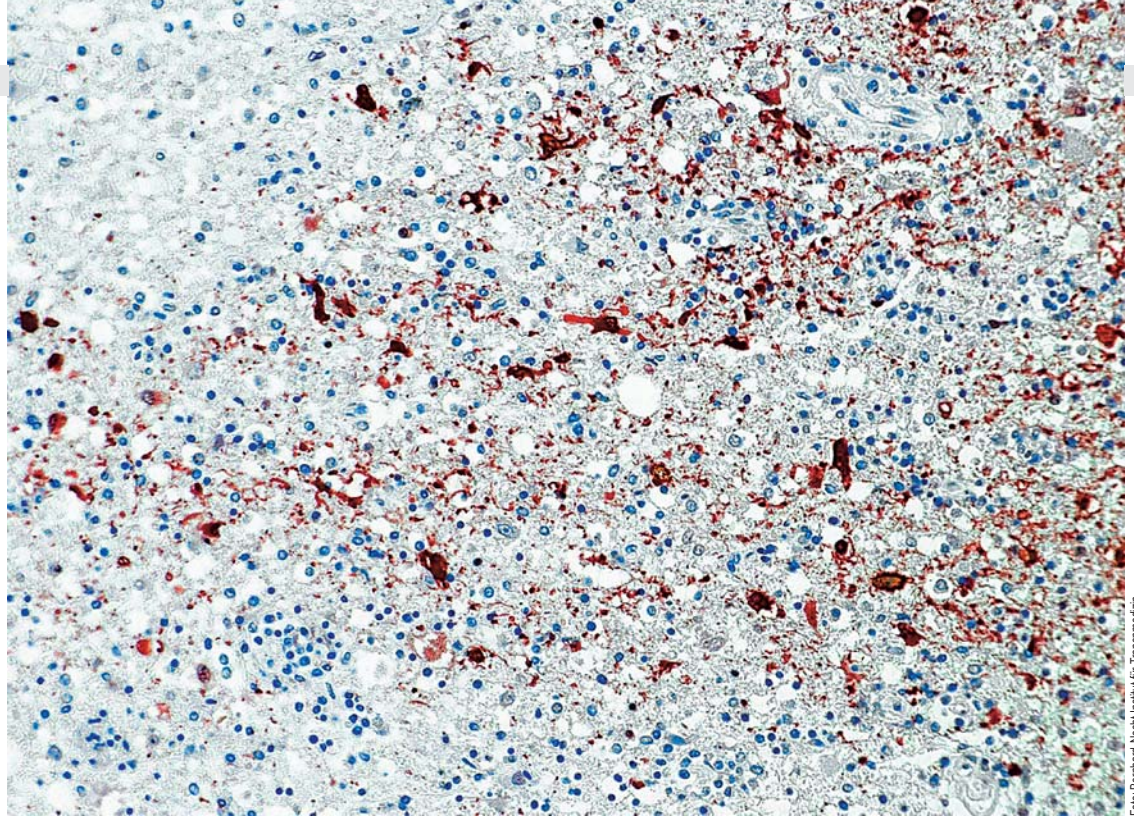


Foto: Bernhard-Noch-Institut für Tropenmedizin

Bornavirus-Infektionen

Hohe Letalität durch fulminante Meningoenzephalitiden

Die durch das „Borna disease virus 1“ ausgelöste BoDV-1-Meningoenzephalitis ist eine in Teilen Deutschlands endemische Zoonose. Insgesamt wurde bisher eine niedrige 2-stellige Anzahl humaner BoDV-1-Infektionen identifiziert. Empfehlungen für den Verdachtsfall.

Seitdem im Jahr 2016 alle 3 Empfänger von Organen eines unerkannt infizierten Spenders an einer Meningoenzephalitis durch das „Borna disease virus 1“ (BoDV-1) erkrankten und 2 von ihnen starben (1), ist belegt, dass BoDV-1 ein humanpathogenes Virus ist. Weitere in der jüngeren Vergangenheit akut und retrospektiv identifizierte Fälle von menschlichen BoDV-1-Meningoenzephalitiden zeigen, dass die Erkrankung eine in Teilen Deutschlands endemische Zoonose mit sehr hoher Letalität ist. Angesichts der geringen Anzahl bekannter Infektionen ist die Infektionswahrscheinlichkeit jedoch insgesamt gering.

Das Virus ist als Ursache der Borna-Krankheit vor allem bei Pferden und Schafen seit Langem bekannt. Als Reservoir von BoDV-1 wurde die Feldspitzmaus

(*Crocidura leucodon*) identifiziert (2). Sie ist ein insektenfressender Kleinsäuger, der das Virus in Urin, Kot und Speichel ausscheidet. Bekannte Endemiegebiete für BoDV-1, beruhend auf veterinärmedizinischen Daten, sind insbesondere Bayern, Thüringen und Sachsen-Anhalt sowie angrenzende Teile benachbarter Bundesländer (*Grafik*) und Teile Österreichs, Liechtensteins und der Schweiz.

Das nah verwandte Bunthörnchen-Bornavirus („variegated squirrel bornavirus-1“, VSBV-1), das in der jüngeren Vergangenheit letale Meningoenzephalitiden bei Züchtern exotischer importierter Baumhörnchen und bei Zoopersonal verursacht hatte (3, 4), besitzt ein anderes Reservoir (exotische Baumhörnchen), zeigt jedoch einen ähnlichen klinischen Verlauf der Infektion beim Menschen.

Epidemiologie

In 2017–2019 wurden in Deutschland jährlich jeweils 2 akute und tödlich verlaufene Meningoenzephalitiden durch BoDV-1 diagnostiziert. BoDV-1-RNA und -Antigen wurden im Hirngewebe nachgewiesen, sehr geringe Mengen viraler RNA darüber hinaus zum Teil auch im Liquor. Retrospektiv konnte BoDV-1 auch in archiviertem Material aus Hirngewebebanken als Ursache für bisher unklare, letal verlaufende Meningoenzephalitiden nachgewiesen werden.

Insgesamt ist bisher durch Akutdiagnostik und retrospektive Studien eine niedrige 2-stellige Anzahl humaner BoDV-1-Infektionen in Deutschland identifiziert worden. Mit der Ausnahme von Vorschulkindern sind alle Altersgruppen und beide Geschlechter betroffen. Die Mehrzahl der Fälle galt als immunkompetent.

Alle bis heute bekannten Patienten mit BoDV-1-Meningoenzephalitis lebten in Bayern, jedoch muss auch in anderen endemischen Regionen mit dem Auftreten humaner Infektionen gerechnet werden. Die Wohnorte der Patienten waren, soweit bekannt, meist sehr ländlich (Städte/Gemeinden < 6 000 Einwohner). Die bei den Patienten nachgewiesenen Virussequenzen zeigten eine enge Verwandtschaft mit den in der jeweiligen Region bei Tieren detektierten BoDV-1-Stämmen, sodass von einer lokalen, wohnortnahen Infektionsquelle auszugehen ist.

In Serosurveys von insgesamt 1 109 meist in Bayern lebenden Personen (Tierärzte und Blutspender) wies nur eine einzige Probe Antikörper gegen BoDV-1 auf (5).

Klinischer Verlauf

Der klinische Verlauf der Erkrankung ist bisher für wenige Fälle beschrieben (1). Derzeit ist davon auszugehen, dass nach einer Inkubationszeit von wenigen Wochen bis Monaten eine kurze Phase mit unspezifischen grippalen Krankheitssymptomen (Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, erhöhte Temperaturen, Leistungsabfall) auftritt.

Es folgen unterschiedliche neurologische Symptome (z. B. Desorientierung, Myoklonien, Vigilanzminderung, Dysphagie, Nystagmus, Ataxie, Polyradikulitis, Radikulopathie, Hirnnervenparesen, epileptische Anfälle). Zu diesem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufs zeigten die beschriebenen Patienten unauffällige Labor- und Liquorparameter und eine unauffällige zerebrale Bildgebung.

Im weiteren Verlauf kam es nach wenigen Tagen rasch zur Progredienz mit steigenden Entzündungsparametern und Dysphagie, progredienten Paresen, respiratorischer Insuffizienz, Somnolenz und irreversiblen Koma. Auch therapierefraktes Fieber wurde wiederholt beschrieben.

Die Liquorparameter zeigten im Verlauf eine meist geringe bis moderate lymphozytäre Pleozytose, deutlich erhöhte Eiweißkonzentrationen sowie steigende Laktatwerte.

In der zerebralen Bildgebung wurde ein uneinheitliches Bild beobachtet mit Zeichen eines progredienten Hirnödems, einer meningealen Beteiligung sowie einer Affektion von Basalganglien, limbischem System oder Hirnstamm. Diese Auffälligkeiten waren im cMRT erst im fortgeschrittenen Krankheitsverlauf sichtbar. Neuropathologisch zeigte sich eine lymphozytäre sklerosierende Panenzephalomyelitis.

Mit Ausnahme eines BoDV-1-infizierten Transplantatempfängers starben alle Patienten in der Regel nach kurzem, fulminantem Verlauf. Bei der Mehrzahl der bekannten Patienten kam es erst postmortal zur Diagnosestellung. Ob auch asymptomatische oder mild verlaufende Infektionen auftreten können, ist unbekannt.

Labordiagnostik

In folgenden Fällen sollte eine BoDV-1-Diagnostik unbedingt frühzeitig erfolgen:

- bei Personen mit ätiologisch unklarer, neu aufgetretener (Meningo-)Enzephalitis, insbesondere im bekannten BoDV-1-Endemiegebiet;

- bei Personen nach bekanntem oder mutmaßlichem Kontakt mit (Feld-)Spitzmäusen und deren Ausscheidungen/Körperflüssigkeiten, die innerhalb von einigen Wochen danach Symptome eines grippalen Infekts **und zusätzlich** neue Zeichen einer neurologischen Erkrankung entwickeln.

Diagnostische Methoden stehen unter anderem am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin (BNITM) in Hamburg für akute Enzephalitiden durch BoDV-1 zur Verfügung:

- Real-time-PCRs aus Liquor und Gehirngewebe,
- Antikörpernachweis aus Serum und Liquor (IIFT, Immunoblot).

Es wird dringend empfohlen, vor Probeneinsendung Rücksprache mit dem BNITM (9) zu halten. Ein Einsendeschein ist auf der Homepage des BNITM abrufbar. Der Antikörpernachweis aus Serum scheint das derzeit sensitivste diagnostische Verfahren zu sein. Die Einsendung eines Serum-Liquor-Paares ist wünschenswert. Zu welchem Zeitpunkt eine Serokonversion stattfindet und ab wann RNA im Liquor nachweisbar ist, ist unklar.

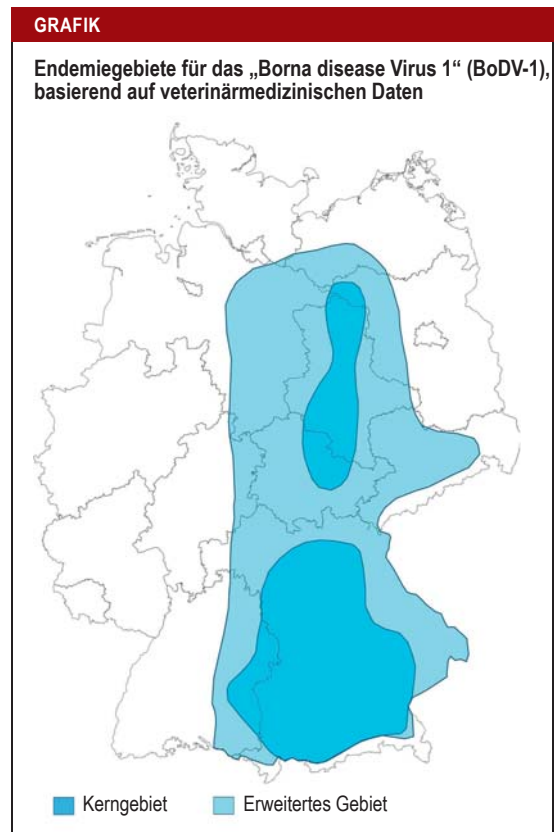
Es können auch Serum, Liquor oder Hirngewebe von unklaren Enzephalitisfällen zur retrospektiven Untersuchung eingesandt werden. Es besteht zudem die Möglichkeit, in Paraffin eingebettete, formalinfizierte Archivproben zu untersuchen. Des Weiteren können Patienten mit unklaren neurologischen Krankheitsbildern, Haushaltsangehörige von BoDV-1-Patienten sowie extern vorgetestete Personen serologisch untersucht werden.

Therapieansätze

Eine Therapie der BoDV-1-Meningoenzephalitis ist nicht etabliert, sodass in Anbetracht des fulminanten Verlaufs die intensivmedizinisch unterstützende Behandlung im Vordergrund steht. Die Wirksamkeit der Virustatika Ribavirin und Favipiravir ist in In-vitro-Studien gezeigt worden, wobei Favipiravir gegenüber Ribavirin überlegen zu sein scheint (10).

Das bei anderen Viruserkrankungen zum Einsatz gekommene Amantadin konnte keinen therapeuti-

Die Endemiegebiete für BoDV-1 sind insbesondere Bayern, Thüringen und Sachsen-Anhalt sowie angrenzende Teile benachbarter Bundesländer



Quelle: Robert Koch-Institut

schen Nutzen zeigen, ebenso wenig Aciclovir (7).

Favipiravir und Ribavirin sind nicht zur Therapie von BoDV-1-Infektionen zugelassen, eine Behandlung ist damit als experimentell anzusehen. Über Dosierung, den Grad der ZNS-Gängigkeit und Therapiedauer ist nichts bekannt.

Bei Diagnose einer BoDV-1-Meningoenzephalitis empfehlen wir die Kontaktaufnahme mit dem zuständigen Kompetenzzentrum für Krankheiten durch hochpathogene Erreger (11).

Die bei einem Teil der Patienten eingesetzten Therapien mit Hochdosis-Kortikosteroiden, Immunglobulinen oder Plasmapherese verliefen frustant. Der einzige bisher Überlebende einer BoDV-1-Meningoenzephalitis war im Rahmen einer Organtransplantation immunosupprimiert und erhielt versuchsweise Ribavirin (1).

Ob eine leichte Immunsuppression für den klinischen Verlauf und die Prognose förderlich ist, ist derzeit unklar.

Die Aufnahme des direkten Erregernachweises von humanpathogenen Bornaviren (derzeit BoDV-1 und VSBV-1) in die Labormeldepflicht gemäß § 7 Infektionsschutzgesetz (IfSG) wurde am 14. November 2019 vom Bundestag beschlossen und tritt nach Zustimmung des Bundesrats voraussichtlich am 1. März 2020 in Kraft. Bis dahin sollten Erkrankungen durch humanpathogene Bornaviren und deren Labornachweise mit Blick auf eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit (gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 5 bzw. § 7 Abs. 2 IfSG) gemeldet werden.

Übertragungswege

Der genaue Übertragungsweg des Virus auf den Menschen ist unbekannt. Die höchste Infektionswahrscheinlichkeit besteht nach aktuellem Kenntnis beim Kontakt mit Spitzmäusen oder deren Ausscheidungen in den beschriebenen Endemiegebieten.

Auch eine Infektion durch Einatmen kontaminierten Staubes erscheint neben einer Aufnahme des Virus über Hautläsionen möglich.

Labordiagnostik der BoDV-1-Meningoenzephalitis

Indikation zur Diagnostik, insbesondere im bekannten BoDV-1-Endemiegebiet:

- Ätiologisch unklare, neu aufgetretene (Meningo-)Enzephalitis
- Nach Kontakt mit (Feld-)Spitzmäusen und ihren Ausscheidungen/Körperflüssigkeiten bei grippalen Symptomen und zusätzlich neuen neurologischen Beschwerden

Diagnostische Methoden (u. a. am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin):

- Real-time-PCRs aus Liquor und Gehirngewebe
- Antikörpernachweis aus Serum und Liquor (IIFT, Immunoblot)

Vorstellbar risikobehaftet sind daher Aktivitäten im Freien, die zum Kontakt mit Spitzmäusen und/oder deren Ausscheidungen führen können – wie Arbeiten in Garten, Land- und Forstwirtschaft sowie im Bauwesen. Auch der Aufenthalt in und vor allem die Reinigung von Gebäuden, in denen Spitzmäuse vorkamen, ist möglicherweise risikobehaftet. Nach bisherigem Kenntnisstand muss davon ausgegangen werden, dass solche zur Infektion führenden Kontakte sehr selten, aber wahrscheinlich auch schwer zu verhindern sind.

Beim Umgang mit Spitzmauskadavern (z. B. von Katzen angeschleppt) wird das Tragen von Handschuhen beziehungsweise die Aufnahme des Tierkörpers und seine staubfreie Entsorgung in einer Plastiktüte empfohlen. Bei Arbeiten in möglichen oder bekannten Spitzmaushabitaten in Risikogebieten sollte Staubaufwirbelung vermieden werden (z. B. durch Befuchtung) respektive mit einem eng anliegenden Mund- und Nasenschutz gearbeitet werden.

Auf der Homepage des RKI ist ein Merkblatt zur Prävention von BoDV-1-Infektionen beim Menschen abrufbar (12).

Für eine direkte oder indirekte Übertragung von Mensch zu Mensch – auch ausgehend von schwer erkrankten Patienten – gibt es keine Hinweise. Abgesehen von den Empfängern der Organe eines

offenbar unerkannt infizierten Spenders sind keine weiteren Grunderkrankungen bekannt.

Auch von BoDV-1-infizierten Nutztieren, wie Pferden oder Schafen, geht nach heutigem Kenntnisstand keine Gefahr für den Menschen (oder andere Tiere) aus. Der Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe ordnet BoDV-1 der Schutzstufe 2 zu (TRBA 462 [13]).

Diese Informationen zielen primär darauf ab, bei unklarer Meningoenzephalitis BoDV-1 differenzialdiagnostisch möglichst frühzeitig in Betracht zu ziehen, insbesondere in Risikogebieten, um gegebenenfalls eine antivirale Therapie einleiten zu können.

Im Rahmen des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Nationalen Forschungsnetzes Zoonotische Infektionskrankheiten hat sich ein Verbundprojekt zur wissenschaftlichen Bearbeitung des Bornavirus-Geschehens gebildet (Zoonotic Bornavirus Consortium, Zoo-BoCo). Hier haben sich unterschiedliche Partner aus der Bornavirus-Forschung (FLI, BNITM, Uni Freiburg, Uni Saarland, Uni Gießen und RKI) zusammengeschlossen.

Es finden Studien zu Bornaviren und deren Vorkommen, Pathogenese, Erregergenetik und antiviralen Strategien bei Patienten und im Tier statt.

*Dr. med. Kirsten Pörtner,
Christina Frank, PhD
Robert Koch-Institut, Berlin*

*Prof. Dr. med. Jonas Schmidt-Chanaisit
Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin,
Hamburg*

*Prof. Dr. med. vet. Martin Beer,
Dr. med. vet. Dennis Rubbenstroth, PhD
Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald-Insel Riems*

*Prof. Dr. med. Dennis Tappe
Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin,
Hamburg*

Dieser Artikel gibt den Wissensstand von November 2019 wieder.

Dieser Artikel unterliegt nicht dem Peer-Review-Verfahren.

Interessenkonflikt: Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur im Internet:
www.aerzteblatt.de/lit5019
oder über QR-Code.



Zusatzmaterial Heft 50/2019, zu:

Bornavirus-Infektionen

Hohe Letalität durch fulminante Meningoenzephalitiden

Die durch das „Borna disease virus 1“ ausgelöste BoDV-1-Meningoenzephalitis ist eine in Teilen Deutschlands endemische Zoonose. Insgesamt wurde bisher eine niedrige 2stellige Anzahl humaner BoDV-1-Infektionen identifiziert. Empfehlungen für den Verdachtsfall.

Literatur

- Schlottau K, Forth L, Angstwurm K, et al.: Fatal Encephalitic Borna Disease Virus 1 in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2018; 379 (14): 1377–9.
- Dürwald R, Kolodziejek J, Weissenböck H, Nowotny N: The bicolored white-toothed shrew *Crocidura leucodon* (HERMANN 1780) is an indigenous host of mammalian Borna disease virus. *PLoS One* 2014; 9 (4): e93659.
- Hoffmann B, Tappe D, Höper D, et al.: A Variegated Squirrel Bornavirus Associated with Fatal Human Encephalitis. *N Engl J Med* 2015; 373 (2): 154–62.
- Tappe D, Schlottau K, Cadar D, et al.: Occupation-Associated Fatal Limbic Encephalitis Caused by Variegated Squirrel Bornavirus 1, Germany, 2013. *Emerg Infect Dis* 2018; 24 (6): 978–87.
- Tappe D, Frank C, Offergeld R, et al.: Low prevalence of Borna disease virus 1 (BoDV-1) IgG antibodies in humans from areas endemic for animal Borna disease of Southern Germany. *Sci Reports* (accepted for publication).
- Korn K, Coras R, Bobinger T, et al.: Fatal Encephalitis Associated with Borna Disease Virus 1. *N Engl J Med* 2018; 379 (14): 1375–7.
- Coras R, Korn K, Kuerten S, Huttner HB, Ensser A: Severe bornavirus-encephalitis presenting as Guillain-Barre-syndrome. *Acta Neuropathol* 2019; 137 (6): 1017–9.
- Liesche F, Ruf V, Zoubaa S, et al.: The neuropathology of fatal encephalomyelitis in human Borna virus infection. *Acta Neuropathol* 2019; 138 (4): 653–65.
- Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin: Labordiagnostik zu Borna-Viren. <https://www.bnitm.de/zentrumfuerinfektionsdiagnostik/labordiagnostik-zu-bornaviren/> (last accessed on 27 November 2019).
- Tokunaga T, Yamamoto Y, Sakai M, Tomonaga K, Honda T: Antiviral activity of favipiravir (T-705) against mammalian and avian bornaviruses. *Antiviral Res* 2017; 143: 237–45.
- Robert Koch-Institut: Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger. https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/Stakob/Stakob_node.html (last accessed on 27 November 2019).
- Robert Koch-Institut: Informationen zur Vermeidung von Infektionen mit dem Borna Disease Virus 1. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/B/Bornavirus/Merkblatt.pdf?__blob=publicationFile (last accessed on 27 November 2019).
- Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Ausschuss für Biologische Arbeitsstoffe – ABAS: TRBA 462 „Einstufung von Viren in Risikogruppen“. https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRBA/pdf/TRBA-462.pdf?__blob=publicationFile (last accessed on 27 November 2019).