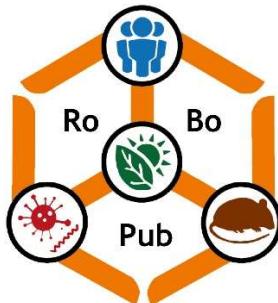




Teilvorhaben RoBoPub-TV1

- Puumala-Hantavirus: geografische Verbreitung im Nagtierreservoir und Gefährdung der Bevölkerung -

Abschlussbericht 2. Förderphase



Zuwendungsempfänger:	Friedrich-Loeffler-Institut (FLI)
Projektleiter:	Prof. Dr. Rainer G. Ulrich
Bearbeiter:	Dr. Stephan Drewes
Förderkennzeichen:	FP1: 01KI1721A, FP2: 01KI2004A
Akronym:	RoBoPub „Rodent-Borne-Pathogens-and-Public-Health“
Laufzeit des Vorhabens:	01.07.2020 - 30.09.2022

**Inhaltsverzeichnis**

Projektpartner.....	3
I. Kurze Darstellung.....	4
1. Aufgabenstellung.....	4
2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde.....	5
3. Planung und Ablauf des Vorhabens.....	6
4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde	7
5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen	10
II. Eingehende Darstellung.....	10
1. Verwendung der Zuwendung und erzielte Ergebnisse im Einzelnen.....	10
2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises.....	27
3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit.....	28
4. Voraussichtlicher Nutzen	28
5. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens	29
6. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses	29
6.1. Wissenschaftliche Publikationen und Abschlussarbeiten.....	29
6.2. Presseinformationen und sonstige Öffentlichkeitsarbeit.....	32
6.3. Vorträge.....	33
6.4. Posterpräsentationen	35
III. Erfolgskontrollbericht	38
1. Beitrag des Ergebnisses zu den förderpolitischen Zielen, z.B. des Förderprogramms	38
2. Wissenschaftlich-technisches Ergebnis des Vorhabens, erreichte Nebenergebnisse und gesammelte wesentliche Erfahrungen.....	38
3. Fortschreibung des Verwertungsplanes	38
4. Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben.....	39
5. Präsentationsmöglichkeiten für mögliche Nutzer	39
6. Einhaltung der Ausgaben- und Zeitplanung.....	39
Literaturverzeichnis	40



Abschlussbericht 2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

Projektpartner

Am Verbundvorhaben waren die folgenden Partnereinrichtungen beteiligt:

Bezeichnung des Teilvorhabens (TV)	Ausführende Einrichtung(en)	
Verbundpartner		
RoBoPub-TV1 FRI	Prof. Dr. Rainer G. Ulrich Verbundkoordinator Südufer 10, 17493 Greifswald	RGU
Friedrich-Loeffler-Institut (FLI)		
RoBoPub-TV2 BfR	Dr. Anne Mayer-Scholl Prof. Dr. Karsten Nöckler	AMS KN
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)	Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin	
RoBoPub-TV3 JKI	Dr. Jens Jacob	JJ
Julius Kühn-Institut (JKI)	Toppheideweg 88, 48161 Münster	
RoBoPub-TV5 CCM	Dr. Sabrina Weiß Prof. Dr. Jörg Hofmann	PW JH
Universitätsmedizin Charité Campus Mitte (CCM)	Charitéplatz 1, 10117 Berlin	
RoBoPub-TV8 NLGA	Dr. Johannes Dreesman	JD
Niedersächsisches Landesgesundheitsamt (NLGA)	Roesbeckstr. 4-6, 30449 Hannover	

Assoziierte Partner: Niedersächsisches Landesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (LAVES), Wardenburg, Prof. Martin Runge; Universität Leipzig (UL), Leipzig, Prof. Martin Pfeffer; Landeszentrum Gesundheit Nordrhein-Westfalen (LZG), Münster, Dr. Annette Jurke



I. Kurze Darstellung

1. Aufgabenstellung

Gesamtziel des Teilvorhabens 1 (TV1) war es zu einem besseren Verständnis der gegenwärtigen geografischen Verbreitung des Puumala-Hantavirus (PUUV) in Deutschland und den zugrundeliegenden Mechanismen beizutragen. Die Kenntnisse zu den gegenwärtigen Verbreitungsgrenzen des PUUV im Reservoirwirt können für die Erstellung von kleinräumigen Risikokarten und von entsprechenden Handlungsempfehlungen für den öffentlichen Gesundheitsdienst genutzt werden. Darauf basierend kann eine Information der Bevölkerung, von Risikogruppen und niedergelassenen Ärzten erfolgen. Über die Kenntnisse zur gegenwärtigen Verbreitung des PUUV im Reservoirwirt hinaus, sollte geprüft werden, inwieweit sich das Virus in den Rötelmauspopulationen weiter ausbreitet und welche Mechanismen daran beteiligt sind.

Im Einzelnen verfolgte das Teilvorhaben folgende Ziele:

Ziel 1: Räumliche Verteilung und zeitliche Schwankungen von Puumala-Hantavirus (PUUV) in Rötelmauspopulationen.

Ziel 2: PUUV-Sequenztypen in Rötelmäusen.

Ziel 3: PUUV-Gewebeverteilung in unterschiedlichen Rötelmauslinien.

Ziel 4: Übertragung der gewonnenen Erkenntnisse in Maßnahmen des ÖGD.

Zur Erreichung dieser Zielstellungen ist das Teilvorhaben an drei Arbeitsschwerpunkten (AS) beteiligt. Der zentrale Arbeitsschwerpunkt des Teilvorhabens (AS1) beinhaltet Untersuchungen zur gegenwärtigen Verbreitungsgrenze des Virus im Reservoir und deren möglicher Expansion. Im Rahmen eines zweiten Arbeitsschwerpunktes (AS2) sind Untersuchungen von Rötelmäusen der östlichen evolutionären Linie geplant, um Rückschlüsse auf die Reservoirwirkfunktion beider Rötelmauslinien für das PUUV der Mitteleuropäischen Linie zu ermöglichen. Das Teilvorhaben 1 beteiligt sich final an der Entwicklung von Risikokarten und Handlungsempfehlungen für den öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) (AS6).



2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde

Das Nationale Referenzlabor für Hantaviren (VetMed) und deren Kooperationspartner haben langjährige Expertise in den nachfolgenden Themen, wie die wissenschaftlichen Publikationen sowie die deutschsprachigen Publikationen zur öffentlichen Gesundheit für Interessengruppen und Ärzte in populärwissenschaftlichen Zeitschriften beweisen:

- (1) Entwicklung diagnostischer Methoden für den Nachweis von Hantaviren einschließlich Next Generation-Sequencing (Essbauer *et al.*, 2006; Schlegel *et al.*, 2012b; Drewes *et al.*, 2017a)
- (2) Studien zu Vorkommen und Prävalenz von Hantaviren in Nagetier-, Insektenfresser- und Fledermausreservoirn (Schlegel *et al.*, 2012a; Radosa *et al.*, 2013; Ali *et al.*, 2014; Weber de Melo *et al.*, 2015; Schmidt *et al.*, 2016; Drewes *et al.*, 2017a; Drewes *et al.*, 2017b; Rosenfeld *et al.*, 2017; Straková *et al.*, 2017a; Straková *et al.*, 2017b; Faber *et al.*, 2019)
- (3) Erregerisolierung und -charakterisierung (Popugaeva *et al.*, 2012)
- (4) Entwicklung von Infrastruktur, Biobank und Tiermodellen (Ulrich *et al.*, 2009)
- (5) Seroprävalenzstudien in Risikogruppen und Patienten sowie molekularepidemiologische Studien (Mertens *et al.*, 2011; Ettinger *et al.*, 2012)
- (6) Öffentlichkeitsarbeit: Gesundheitsempfehlungen für Risikogruppen, wie zum Beispiel Waldarbeiter und Schädlingsbekämpfer sowie für die Allgemeinbevölkerung, und zur verstärkten Sensibilisierung von niedergelassenen Ärzten (Ulrich *et al.*, 2013)

Das NRL für Hantaviren (VetMed) verfügt über eine repräsentative Sammlung von Hantavirus-Isolaten. Das FLI besitzt Daten von einer Studie an Waldbewohnern in Brandenburg. Serumproben aus dieser Studie und eine Sammlung von Patientenserien aus Bissendorf aus dem Jahr 2005 stehen zur Verfügung. Im Rahmen einer früheren Studie wurden zwischen den Jahren 2005 und 2015 Rötel- und Feldmäuse an verschiedenen Orten im Kreis Osnabrück und an anderen Orten in Niedersachsen gesammelt. Weitere Feld- und Rötelmäuse aus Monitoringuntersuchungen von Forstbehörden an anderen Orten in Deutschland sind am FLI verfügbar. Das FLI verfügt über eine Next Generation Sequencing (NGS) Plattform und den erforderlichen Bioinformatik-Workflow.



Abschlussbericht

2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

3. Planung und Ablauf des Vorhabens

Die Planung des Teilvorhabens sah eine Bearbeitung in drei Arbeitsschwerpunkten (AS) AS1, AS2 und AS6 vor, die in entsprechende Arbeitspakete (AP) untergliedert waren.

AS	Titel	Verbundpartner
AS1	Erreger-Geografie	FLI, BfR, JKI
AS2	Stabilität und Wirtsassoziation	FLI, BfR, CCM
AS3	Epidemiologie	BfR, CCM, NLGA
AS4	Modelle und Wirtschaftsdynamik	JKI
AS6	Public Health Translation	FLI, BfR, JKI, NLGA, CCM, NLGA

Arbeitsschwerpunkt 1

Arbeitspaket RoBoPub-TV1-AS1-AP1

Gegenwärtige räumliche Verbreitung des PUUV im Reservoir Die bisherigen Untersuchungen zeigten eine Begrenzung des Verbreitungsgebiets von PUUV in Rötelmäusen in bestimmten Teilen von Niedersachsen, Thüringen und Bayern. Die PUUV-Untersuchung von Rötelmäusen entlang von Transekten an der nördlichen und östlichen Verbreitungsgrenze in Nordrhein-Westfalen/Niedersachsen und Thüringen sowie in Bayern soll über einen kompletten Vermehrungszyklus der Rötelmaus (niedrige Abundanz, Massenvermehrung, Populationszusammenbruch) hinaus fortgeführt werden, um valide Daten zum Vorkommen und zur möglichen Expansion von PUUV bereitzustellen zu können.

Arbeitsergebnisse:

Gegenwärtige räumliche Verbreitungsgrenzen des PUUV und mögliche Expansion der räumlichen Verbreitung des PUUV in der Rötelmaus bestimmt.

Arbeitspaket RoBoPub-TV1-AS1-AP2

PUUV-Sequenztypen in Rötelmäusen der östlichen evolutionären Linie

In der 2. Förderphase sollen PUUV-Sequenztypen in der östlichen evolutionären Rötelmauslinie an verschiedenen Fangorten in Osnabrück bestimmt werden, um die Häufigkeit der Übertragung des PUUV von der sympatrisch vorkommenden westlichen Linie beurteilen zu können. Die Sequenztypenbestimmung soll neben der Nukleokapsidprotein-kodierenden Region auch die Region des überlappenden, für einen Interferonantagonisten und damit vermutlichen Virulenzfaktor kodierenden NSs Open Reading Frame (ORF) beinhalten.

Arbeitsergebnisse:

PUUV-Sequenztypen in Rötelmäusen der östlichen evolutionären Linie bestimmt



Arbeitsschwerpunkt 2

Arbeitspaket RoBoPub-TV1-AS2-AP3

PUUV-Gewebeverteilung im Reservoir

Nach der Bestimmung der Gewebeverteilung des PUUV in der westlichen evolutionären Linie in der 1. Förderphase, soll in der 2. Förderphase die Gewebeverteilung in Rötelmäusen der östlichen evolutionären Linie ermittelt werden. Damit sollen zum einen Fragen zur Empfänglichkeit der östlichen Linie für das PUUV der Mitteleuropäischen Linie und zum anderen Fragen nach der Reservoirwirtfunktion geklärt werden.

Arbeitsergebnisse:

PUUV-Gewebeverteilung im Reservoir ermittelt

Arbeitsschwerpunkt 6

Arbeitspaket RoBoPub-TV1-AS6-AP4

Translation der Erkenntnisse in den ÖGD

In enger Zusammenarbeit mit TV8 und den anderen Partnern des Konsortiums sowie den assoziierten Partnern beteiligt sich FLI an der Erstellung von Risikokarten für die Internetpräsentation basierend auf dem statistischen Vorhersagemodell und der Etablierung einer Methodologie für die Auslösung von Frühwarnungen auf der Basis dieser Risikokarten sowie der Vorbereitung der Workshops mit Vertretern des ÖGD.

Arbeitsergebnisse:

Translation der Erkenntnisse in den ÖGD

4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2001 sind humane Hantaviruserkrankungen in Deutschland meldepflichtig. Insgesamt sind bis heute mehr als 13.000 humane Erkrankungen registriert worden, die zeitliche und räumliche Häufungen aufzeigen (www.survstat.rki.de) (Faber *et al.*, 2019). In den Jahren 2007, 2010, 2012, 2017 und 2019 sind deutlich mehr humano Fällen registriert worden, als in den dazwischenliegenden Jahren (Abbildung 1A). Der größte Anteil gemeldeter Erkrankungsfälle entfiel auf die Bundesländer Baden-Württemberg, Bayern, Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen und Hessen (Abbildung 2A). Im Hantavirusausbruchsjahr 2019 konnten erhöhte humano Fallzahlen in einigen Regionen beobachtet werden, in anderen bekannten Endemieregionen jedoch nicht. Diese Asynchronität steht im Gegensatz zu früheren Ausbruchsjahren (Binder *et al.*, 2020a). Die Häufung von humanen Hantavirus-Erkrankungen ist vor allem auf Massenvermehrungen der Rötelmaus, des Reservoirwirtes vom PUUV, zurückzuführen.

Abschlussbericht

2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

ren, die vermutlich durch verschiedene Umweltfaktoren, inklusive der Buchenmast, reguliert werden (Reil *et al.*, 2015; Drewes *et al.*, 2017b). Neben den mehrjährigen Schwankungen zeigen die Meldezahlen auch eine Saisonalität: Die höchsten Zahlen gemeldeter Fälle traten im Sommer auf (Abbildung 1B).

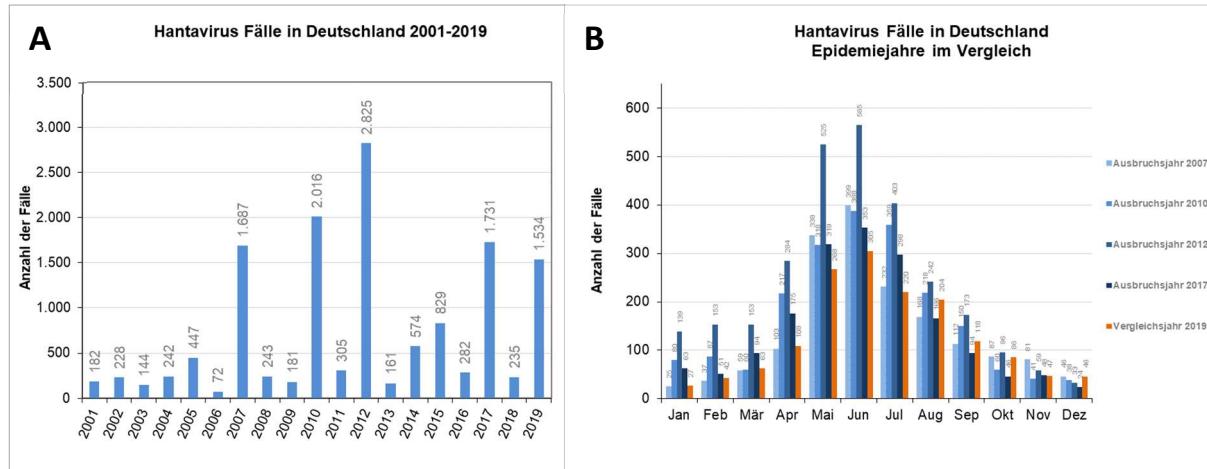


Abbildung 1: Zahl der gemeldeten humanen Hantavirus-Erkrankungsfälle in den Jahren 2001 – 2019 (A) und Saisonalität der gemeldeten Fälle in den Ausbruchsjahren 2007, 2010, 2012, 2017 und 2019 (B).

Die Mehrzahl der humanen Hantaviruserkrankungen wird vom PUUV verursacht. Die Rötelmaus (*Myodes glareolus* syn. *Clethrionomys glareolus*) ist das einzige Reservoir für PUUV in Europa. Kürzlich durchgeführte eigene Untersuchungen deuten auf eine heterogene Verteilung von PUUV in Rötelmäusen in Deutschland hin (Drewes *et al.*, 2017a; Drewes *et al.*, 2017b). Die Untersuchungen in Rötelmäusen bestätigten die Lage von Hochendemiegebieten in bestimmten Regionen West- und Süddeutschlands (Abbildung 2A). Auffallend ist andererseits, dass die aus dem Osten und Norden Deutschlands stammenden Rötelmäuse PUUV-frei zu sein scheinen. Eine mögliche Erklärung für diesen Befund liegt in der Vermutung, dass sich das PUUV in Mitteleuropa mit der Rötelmaus der westlichen evolutionären Linie aus einem Refugium nacheiszeitlich ausgebreitet hat (Drewes *et al.*, 2017a) (Abbildung 2B). In bestimmten Gebieten, in denen die westliche Linie der Rötelmaus vorkommt, fehlt allerdings das PUUV in den dortigen Rötelmauspopulationen, z.B. im Landkreis Freiburg (Drewes *et al.*, 2017b) und im zentralen Teil Bayerns (Drewes *et al.*, 2017a) (Abbildung 2A).

Die Diagnostik der PUUV-Infektion im Reservoir basiert auf dem Nachweis PUUV-spezifischer Antikörper mittels ELISA und indirekter Immunfluoreszenzverfahren (Meisel *et al.*, 2006). Für den molekularbiologischen Nachweis wird in der Regel eine S-Segment-spezifische RT-PCR verwendet (Essbauer *et al.*, 2006). Darüber hinaus sind eine Reihe von Echtzeit-RT-PCR-Verfahren zum Nachweis von PUUV-Infektionen entwickelt worden (Voutilainen *et al.*, 2015; Lagerqvist *et al.*,

2016; Drewes *et al.*, 2017a). Für die phylogenetische Analyse von PUUV-Sequenzen werden vor allem partielle oder das komplette Nukleokapsid-Protein kodierende Nukleotidsequenzen verwendet (Ettinger *et al.*, 2012; Ali *et al.*, 2015; Drewes *et al.*, 2017a). Phylogenetische Untersuchungen des PUUV haben das Vorkommen unterschiedlicher genetischer Kladen aufgezeigt: In Mittel- und Westeuropa kommen PUUV-Stämme der mitteleuropäischen (CE) Klade vor (Drewes *et al.*, 2017a). Die Verwandtschaftsbeziehungen von PUUV-Sequenzen von lokalen Rötelmäus-Populationen deuten darauf hin, dass Selektionsprozesse eine Rolle bei der Evolution des PUUV spielen (Weber de Melo *et al.*, 2015). In dieser Studie im Landkreis Osnabrück wurde gezeigt, dass bestimmte PUUV-Sequenztypen über den gesamten Beobachtungszeitraum von 8 Jahren in den lokalen Rötelmäuspopulationen persistierten. Auf dem S-Segment des PUUV befindet sich neben der kodierenden Sequenz des Nukleokapsidproteins eine überlappende Sequenz, die einen potentiellen Interferonantagonisten NSs kodiert (Jääskeläinen *et al.*, 2007).

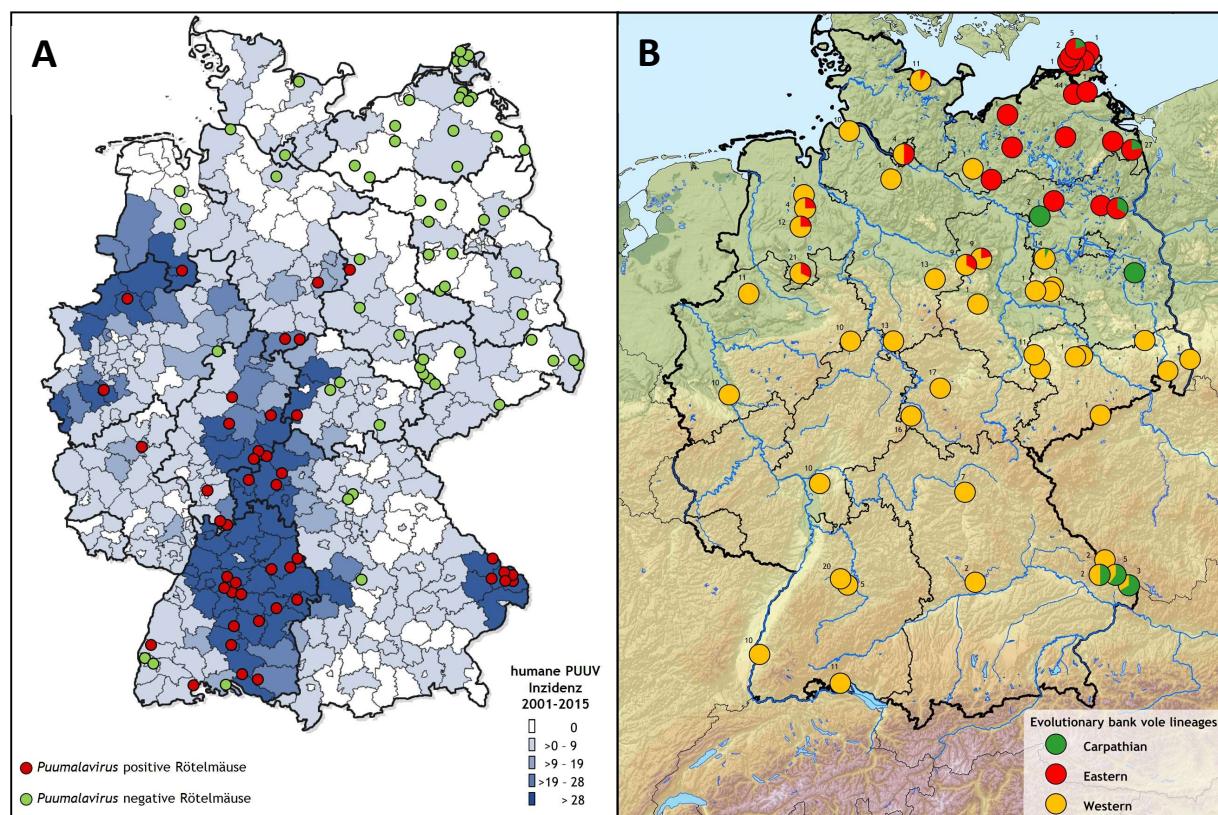


Abbildung 2: Geographische Verteilung von PUUV-positiven und -negativen Rötelmäusen in Deutschland und Inzidenzen von humanen Hantavirus-Erkrankungen auf Landkreisebene (**A**) und Zuordnung der Rötelmäuse zur westlichen, östlichen oder karpatischen evolutionären Linie (**B**). (entnommen aus (Drewes *et al.*, 2017a)).



5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen

Die Bearbeitung des Vorhabens erfolgte in enger Zusammenarbeit mit Projekt- und assoziierten Partnern JKI, LAVES, NLGA, CCM und UL entsprechend der im Arbeitsplan gegebenen Arbeitsschwerpunkte, Arbeitspakete und Meilensteine. Die Anzucht des PUUV der Mitteleuropäischen Linie und die Erstellung von Zellkulturen des zugehörigen Reservoirs erfolgte darüber hinaus in enger Kooperation mit weiteren Arbeitsgruppen am FLI. Des Weiteren wurde zur Bestimmung der Gewebeverteilung ein immunhistochemisches Verfahren (IHC) unter Einsatz eines polyklonalen Schwein-anti-PUUV-N-Protein-Antikörpers in Kooperation mit der Uni Gießen durchgeführt. Der Verbundkoordinator ist gleichzeitig Initiator und Koordinator des Netzwerkes „Nagetier-übertragene Pathogene“, einer europaweit einzigartigen Struktur zur Zusammenarbeit von Wissenschaftlern unterschiedlicher Expertise an Nagetieren und den mit ihnen assoziierten Krankheitserregern. Im Netzwerk arbeiten Forschungsgruppen und Referenz- und Konsiliarlabore mit, die sich seit vielen Jahren mit den im Projekt ausgewählten Erregern bezüglich der Diagnostik, des Vorkommens in Deutschland und der phylogenetischen Charakterisierung beschäftigen.

Für die Überprüfung des Fortschritts der Bearbeitung des Vorhabens wurden mehrere Treffen der Verbundpartner aufgrund der Corona-Beschränkungen online per Videokonferenz durchgeführt.

II. Eingehende Darstellung

1. Verwendung der Zuwendung und erzielte Ergebnisse im Einzelnen

Die Bearbeitung des Forschungsvorhabens erfolgte gemäß der im Projektplan gegebenen Arbeitsschwerpunkte (AS) und Arbeitspakete (AP):

RoBoPub-TV1-AS1-AP1

AP1: Gegenwärtige räumliche Verbreitung des PUUV

Erfüllungsstand: 100% (1. und 2. Förderphase)

Ergebnisse:

Im Folgendem sind die Ergebnisse aus der 1. und der 2. Förderphase zusammen dargestellt, da dies für die Beurteilung von Prävalenzverläufen in Abhängigkeit von zyklischen Vermehrungsphasen der Rötelmaus notwendig ist. Das Rötelmaus-Monitoring wurde durch die Kooperationspartner (LAVES, TV4) im Kreis Osnabrück fortgeführt und durch Partner an Orten in Nordrhein-Westfalen (JKI, TV3) und in ausgewählten, vermutlich PUUV-freien Orten in Teilen von Bayern,

Abschlussbericht

2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

Sachsen-Anhalt (Partner im Arbeitskreis “Mäuse im Forst”) und Thüringen (JKI, TV3 und Partner im Arbeitskreis “Mäuse im Forst”) ergänzt.

Die Sektion der insgesamt 3320 gefangenen Rötelmäuse erfolgte nach einem Standardprotokoll, das vom Netzwerk “Nagetier-übertragene Pathogene” entwickelt wurde. Durch die Integration von Rötelmäusen aus zwei weiteren Studien im Raum Thüringen, kamen 1667 Tiere dazu, so dass insgesamt 4987 Rötelmäuse von 2017 bis 2021 untersucht wurden. Das PUUV-Screening von Rötelmausproben wurde mit einer konventionellen S-Segment one step RT-PCR und teilweise mit einem kürzlich entwickelten real-time RT-PCR-Test sowie einem serologischen Test unter Verwendung eines homologen PUUV-Antigens durchgeführt. In den Jahren 2018 und 2020 war die Durchseuchung der Rötelmaus mit dem PUUV in den bekannten Endemieregionen niedrig. In den Jahren 2019 und 2021 wurden stets mehr Rötelmäuse als im jeweiligen Vorjahr gefangen. Diese Tiere wiesen, im Gegensatz zum jeweiligen Vorjahr, an fast allen Fangorten in beprobten Endemieregionen eine höhere PUUV-Prävalenz auf. Die größte PUUV-Prävalenz wurde jeweils im Frühjahr der Ausbruchsjahre 2019 und 2021 verzeichnet, welche über den Sommer zum Herbst hin stetig abnahm (Abbildung 3).

Anzahl PUUV positiver Rötelmäuse 2018 bis 2021

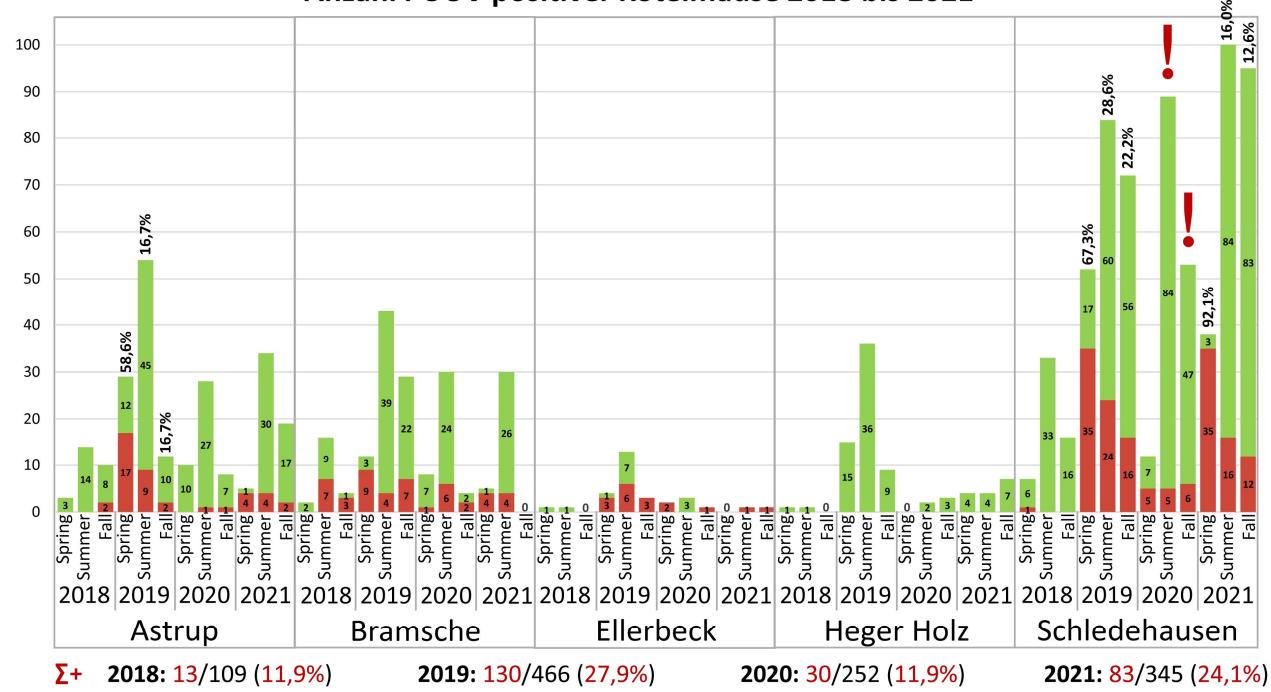


Abbildung 3: PUUV-Prävalenz in Rötelmäusen aus der Hoch-Endemieregion Osnabrück (NI4) für jeweils 3 Jahreszeiten der Jahre 2018 bis 2021. Roter Balken gibt die Anzahl PUUV positiver und grüner Balken die Anzahl PUUV negativer Rötelmäuse an. Rote Ausrufezeichen symbolisieren den Hinweis auf ein bevorstehendes Hantavirusausbruchsjahr aufgrund eines markanten Rötelmaus-Populationsanstieges. Anzahl aller positiven/allen untersuchten Rötelmäuse und PUUV-Prävalenzen in Klammern von 2018 bis 2021 vom Fangort NI4 sind unter dem Diagramm angegeben.



Dieser Trend war während der Ausbruchsjahre stets zu beobachten, falls genügend Tiere gefangen wurden bzw. falls genügend Tiere PUUV positiv waren, siehe z.B. Astrup 2019, Schledehausen 2019 und 2021 in Abbildung 3. So lag die Durchseuchung im Frühjahr 2019 in einigen Hoch-Endemieregionen bei 57% (NI4 = Region Osnabrück) bzw. 44% (NI3 = Georgsmarienhütte), während in Nordrhein-Westfalen Prävalenzen von 17% (NRW1 = Region Billerbeck) bis 26% (NRW2 = Haselheide) ermittelt wurden. Im Ausbruchsjahr 2021 wurden diese Frühjahrsprävalenzen größtenteils übertroffen, mit 82,7% (NI4), 100% (NI3) und 31% (NRW1). In NRW2 wurde im Jahr 2021 die Prävalenz des vorangegangenen Ausbruchsjahres 2019 dagegen mit 5,9% nicht erreicht. Die jeweils hohe PUUV-Prävalenz im Frühjahr von Ausbruchsjahren lässt sich mit der Buchenmast im vorangegangenen Jahr und durch die Lebensgewohnheiten der Rötelmäuse erklären (Clement *et al.*, 2009). Tritt solch ein Buchenmastjahr auf, so erfahren Rötelmäuse ein Überangebot an Nahrung. Das kann vor Beginn eines Ausbruchsjahres bereits zu erhöhten Rötelmausabundanzen mit einer niedrigen PUUV-Prävalenz führen, siehe Schledehausen im Sommer und Herbst im Nicht-Ausbruchsjahr 2020 in Abbildung 3. Durch die Buchenmast werden Rötelmäuse in die Lage versetzt, ihren Nachwuchs über die Wintermonate groß zu ziehen (Hansson *et al.*, 2000). Darüber hinaus steigt während des Winters die soziale Toleranz dieser Tiere, so dass es zu einer Ansammlung von Rötelmäusen in unterirdischen Gemeinschaftsnestern inklusive von Tieren außerhalb des Familienverbandes kommt (Sipari *et al.*, 2016). Aus diesem Grund ist das Hantavirus-Infektionsrisiko für Rötelmäuse im Winter erhöht. Falls der Nachwuchs über die Wintermonate großgezogen werden kann, führt das im Folgejahr zu einer größeren infizierten Gründerpopulation und kann in Massenvermehrungen resultieren. Die PUUV-Prävalenz nimmt dann im Verlauf des Jahres für gewöhnlich ab, da infizierte Rötelmäuse einen Fitnessnachteil aufweisen (Kallio *et al.*, 2007) und weil infizierte Muttertiere maternale Antikörper an ihren Nachwuchs weitergeben, welche für ca. 3 Monate nach dem letzten Säugen einen Schutz gegen eine PUUV-Infektion vermitteln (Kallio *et al.*, 2006; Kallio *et al.*, 2010).

Im Gegensatz zu den beobachteten und teilweise hohen PUUV-Prävalenzen während der Ausbruchsjahre im Transekt Nordrhein-Westfalen/Niedersachsen, konnte in den beprobten bisherigen Endemieregionen im Transekt Thüringen (Wartburgkreis, Unstrut-Hainich-Kreis) das PUUV bis 2020, in Rötelmäusen nicht nachgewiesen werden. Um belastbare Daten für Modellierungs-zwecke (TV4) zu generieren bzw. Aussagen über die PUUV-Prävalenz in diesem Gebiet treffen zu können wurde der Fangort THR1 um 4 km Kilometer in südöstliche Richtung in eine benachbarte Waldparzelle verlegt, von welcher aus einer früheren Studie bereits das Vorkommen von PUUV positiven Rötelmäusen bekannt war (Faber *et al.*, 2013). Darüber hinaus wurden Fangorte aus anderen Studien in der gleichen Region in das RoBoPub-Projekt aufgenommen. Fangorte aus der BioDiv-Studie („Langfristige Populationsentwicklung krankheitsübertragender Nagetiere:



Abschlussbericht

2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

Interaktion von Klimawandel, Landnutzung und Biodiversität“) und aus der LaBiRo-Studie („Land use, Biodiversity and Rodent-borne diseases“) wurden in die RoBoPub-Fangregionen THR3 und THR4 integriert. Dabei wurden Daten und bisher nicht verwendete Proben aus dem BioDiv-Projekt (Imholt & Jacob, 2021) und dem LaBiRo-Projekt (IM-152/4-1, Förderung durch DFG-Infrastrukturschwerpunktprojekte "Biodiversitäts Exploratorien" (SPP 1374)) für neue Analysezwecke im RoBoPub-Projekt im Rahmen des Netzwerks „Nagetier-übertragene Pathogene“ verwendet. Durch diese Verlegung bzw. Aufstockung der Fangorte konnten PUUV positive Rötelmäuse am neuen Standort des THR1 nachgewiesen werden. Darüber hinaus ermöglichen die zusätzlichen 47 Fangorte aus dem BioDiv- und dem LaBiRo-Projekt genauere Aussagen zum zeitlichen und räumlichen Vorkommen des PUUV in den RoBoPub-Fangregionen THR3 und THR4 von 2017 bis 2021. Auffällig war in dieser Region vor allem das örtlich sehr begrenzte Vorkommen des PUUV in der Rötelmaus. Dieses konnte nur an einigen wenigen Fangorten im Mühlhäuser Stadtwald=THR3 und in wenigen nördlicher gelegenen Waldparzellen nachgewiesen werden, welche sich bis zum Keulaer Wald=THR4 erstrecken. Selbst während der Ausbruchsjahre 2019 und 2021 blieb das PUUV auf wenige Fangorte begrenzt, wobei sich die Prävalenz an einzelnen Fangorten auf niedrigem bis moderatem Niveau (1% bis max. 30%) bewegte. Insgesamt war die Durchseuchung der Rötelmaus mit dem PUUV in der Region THR3 bis THR4 im Verlauf niedrig (2017: 1,5%; 2018: -; 2019: 0,6%; 2020: 3,0%; 2021: 6,2%). Dieses Ergebnis stimmt mit den geringen oder ausbleibenden humanen Fallzahlen im Wartburgkreis und Unstrut-Hainich-Kreis der Ausbruchsjahre 2019 und 2021 überein (Abbildung 4).

Abschlussbericht

2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

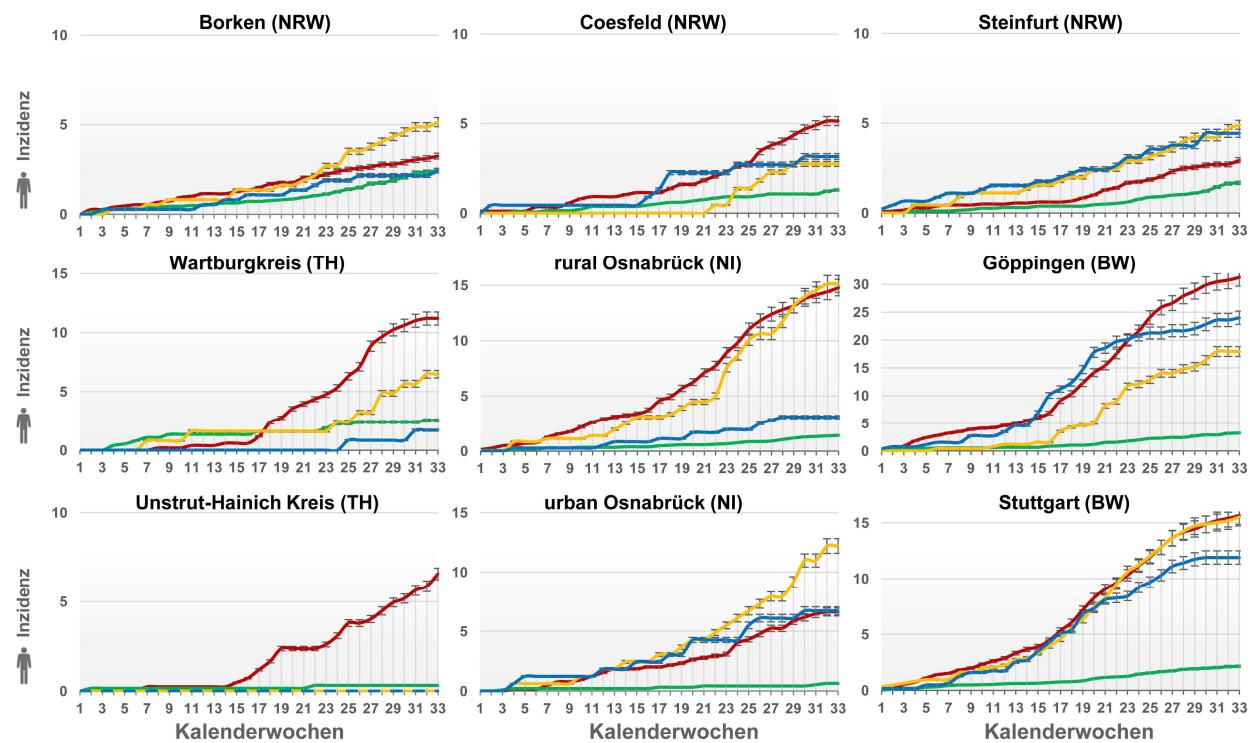


Abbildung 4: Wöchentliche kumulative Hantavirusinfektionen vom 1. Januar bis 18. August pro Landkreis der Jahre 2019 (gelbe Linie) und 2021 (blaue Linie). Werte der gemittelten vorherigen Ausbruchsjahre (2007, 2010, 2012, 2017 - rote Linie) und der gemittelten Nicht-Ausbruchsjahre (2011, 2013–2016, 2018 - blaue Linie). Entnommen aus (Binder *et al.*, 2020a), modifiziert und um das Ausbruchsjahr 2021 aktualisiert. Datenabfrage am 30. August 2021, Robert Koch-Institut, SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>. Für die jeweiligen kumulativen humanen Inzidenzen der Ausbruchs- und Nicht-Ausbruchsjahre sind Konfidenzintervalle von 95% gegeben. Abkürzungen: (BW) Baden-Württemberg, (NI) Niedersachsen, (NRW) Nordrhein-Westfalen, (TH) Thüringen.

Vor allem im Vergleich zu früheren Ausbruchsjahren 2007, 2010 und 2012 haben die humanen Fallzahlen 2019 und 2021 in diesen Landkreisen abgenommen. Wegen der niedrigen PUUV Prävalenz in Rötelmäusen und der starken örtlichen Begrenzung des Virus auf nur 12 von insgesamt 47 Fangorten, kann vermutet werden, dass diese Landkreise ihren Status als Endemiegebiete langsam verlieren und dass das Virus dort möglicherweise langfristig gesehen aussterben könnte. Um diese Hypothese zu untermauern sind weiterführende Studien notwendig. Sequenzanalysen des PUUV vom THR1 und THR3 ergaben eine Auf trennung in unterschiedliche Subkladen (Abbildung 5).

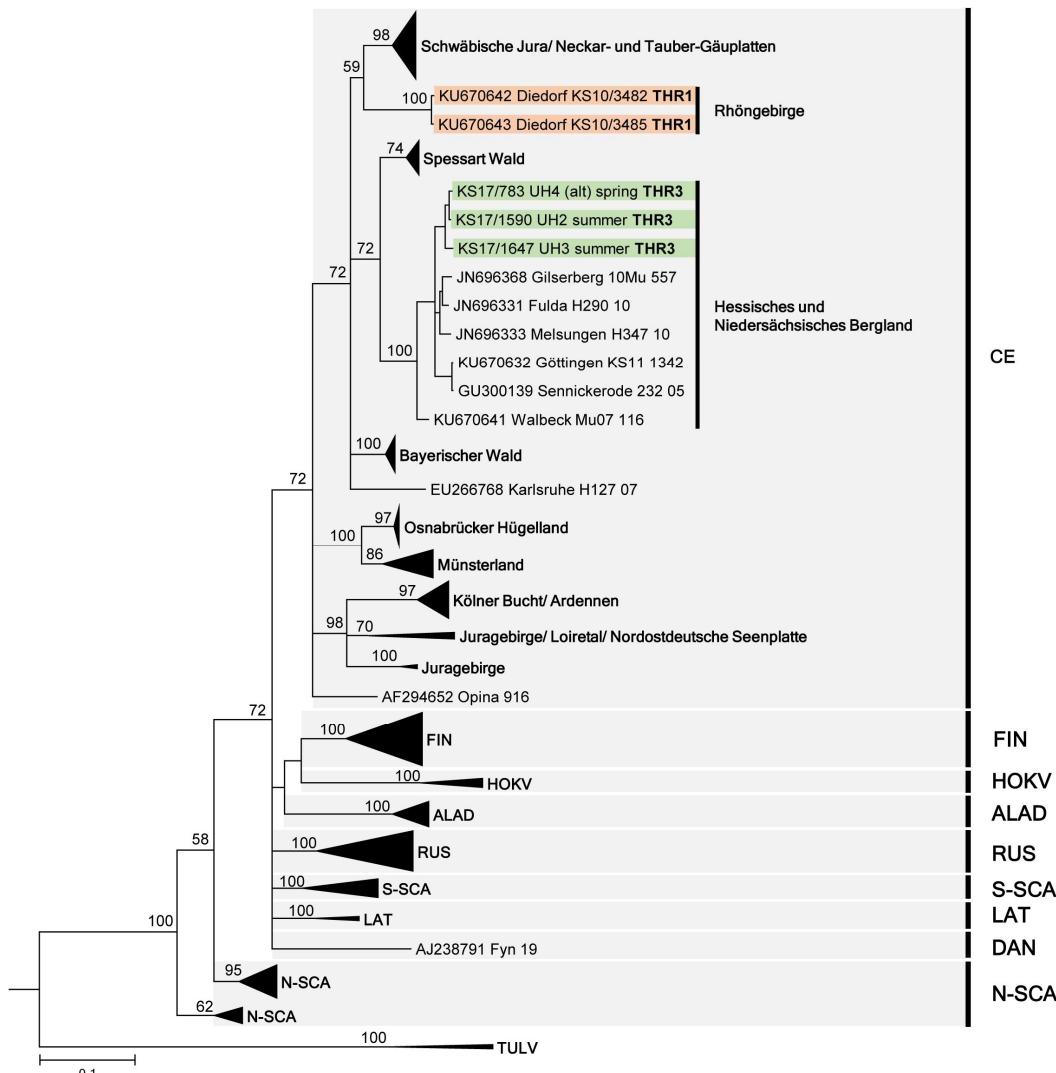


Abbildung 5: Bayesianischer Stammbaum von PUUV S-Segment-Sequenzen mit einer Länge von 465 Nukleotiden, dem GTR Substitutionsmodell mit Gammaverteilung und invariablen Positionen. Orange Markierung: PUUV-Sequenzen vom THR1, eher verwandt mit Schwesternklade Schwäbische Jura. Grüne Markierung: PUUV-Sequenzen vom THR3, eher verwandt mit der Schwesternklade Spessart Wald. Dreiecke symbolisieren kondensierte Kladen. Genetische PUUV-Linien: CE mitteleuropäische Linie, LAT lettische Linie, FIN finnische Linie, RUS russische Linie, DAN dänische Linie, N-SCA nordskandinavische Linie, S-SCA südkandinavische Linie, ALAD Alpen-Adria-Linie. Sonstige Abkürzungen: HOKV Hokkaidovirus, TULV Tulavirus (Außengruppe).

PUUV-Sequenzen vom THR1 ordnen sich neben der Schwesternklade Schwäbische Jura ein, wohingegen sich Sequenzen aus THR3 neben der Klade Spessart Wald einordnen. Dieses Ergebnis wurde bereits veröffentlicht (Jeske *et al.*, 2021). Auf Nukleinsäureebene lag die Diversität beider Virusstämme bei ca. 15%. Das ist insofern erstaunlich, da der THR1 nur 50 km vom THR3 entfernt liegt und daher von einer Einordnung aller PUUV-Sequenzen aus THR1 und THR3 in eine gemeinsame Klade ausgegangen wurde. Eine mögliche Erklärung für die Co-Existenz der beiden verschiedenen PUUV-Stämme in relativer Nähe zueinander, wäre die Wiederbesiedlung dieser



Region aus unterschiedlichen Richtungen nach dem Ende der letzten Eiszeit (Wójcik *et al.*, 2010; Drewes *et al.*, 2017a).

Zusammenfassend lässt sich für beide Transekte feststellen, dass die beobachtete asynchrone PUUV-Prävalenz in Rötelmäusen während der Ausbruchsjahre 2019 und 2021 sich größtenteils auch in den humanen Hantavirus-Erkrankungs-Fallzahlen der entsprechenden Landkreise widerspiegelt (Abbildung 4). Im Transekt Nordrhein-Westfalen/Niedersachsen erreichen die humanen Inzidenzen die Fallzahlen früherer Ausbruchsjahre oder konnten diese sogar übertreffen, wohingegen in Thüringen die Inzidenzen der Ausbruchsjahre nicht erreicht wurden. Dort wurden teilweise bis zur 33. Kalenderwoche gar keine humanen Fälle verzeichnet. Dieses Ergebnis wurde bereits veröffentlicht (Binder *et al.*, 2020a).

Anhand geringer bis ausbleibender humaner Fallzahlen wurde ein PUUV-freier Korridor von Nord- bis Süd-Bayern vermutet. In Zusammenarbeit mit der Bayerischen Landesanstalt für Wald und Forstwirtschaft (LWF) wurden verschiedenste Fangorte in ganz Bayern beprobt (Abbildung 6). Von 2010 bis 2021 konnten insgesamt 8 von 484 (1,7%) Rötelmäusen PUUV positiv getestet werden, was insbesondere in Anbetracht der aufgetretenen Hantavirusausbruchsjahre 2010, 2012, 2017, 2019 und 2021 eine sehr niedrige Prävalenz darstellt. PUUV positive Rötelmäuse konnten nur in bekannten Endemieregionen nachgewiesen werden, aber nicht im als PUUV frei postulierten Korridor. Phylogenetische Analysen ergaben die geografische Einordnung der PUUV-Sequenzen in die entsprechend in der Nähe gelegenen Endemieregionen Spessart Wald und Schwäbische Jura.

An der Verbreitungsgrenze des PUUV in Sachsen-Anhalt wurden über den Zeitraum von 2018 bis 2021 nur 9 Rötelmäuse gefangen, die sowohl serologisch als auch molekularbiologisch negativ auf das PUUV getestet wurden.

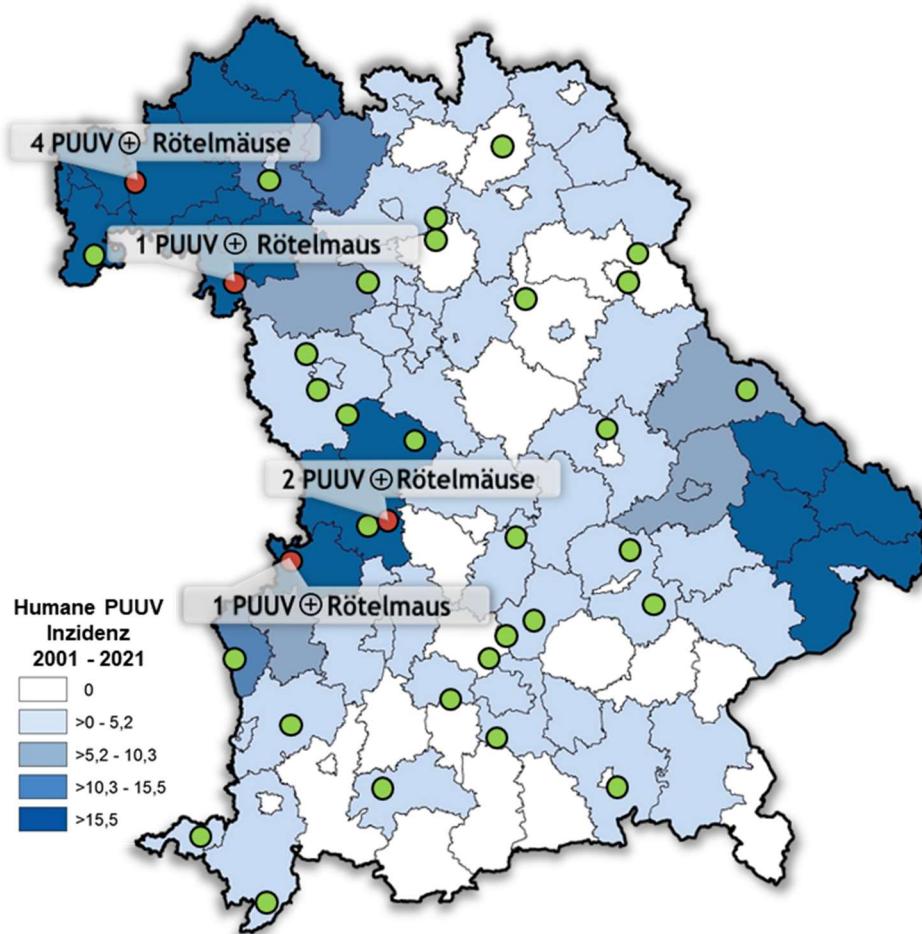


Abbildung 6: Humane PUUV-Inzidenzen Bayerns von 2001 bis 2021 in Blaustufen pro Landkreis, Lage der positiven (rote Punkte) und der negativen Fangorte (grüne Punkte). Robert Koch-Institut, SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>. Abfragedatum: 22.03.2021, modifiziert.

Wegen der deutlich erhöhten Gesamtzahlen der gemeldeten Hantavirus-Erkrankungsfälle waren die Jahre 2019 und 2021 Hantavirusausbruchsjahre. Die erhöhten Erkrankungsfallzahlen zeigten sich jedoch nicht in allen Hoch-Endemieregionen, wie West-Thüringen und Teile Nordrhein-Westfalens. Dieses asynchrone Bild steht im Widerspruch zu den früheren Ausbruchsjahren 2007, 2010, 2012 und 2017. Die Untersuchungsergebnisse zum Vorkommen des PUUV wurden gemäß Arbeitsplan zu Modellierungszwecken an das JKI (TV4) weitergegeben.

Darüber hinaus gab es im Dezember des Jahres 2017 einen Ausbruch von humanen PUUV-Infektionen in einem Betrieb im Landkreis Grafschaft Bentheim. Kooperationspartner vom LAVES führten die Fänge im Betriebsgebäude und auf dem Betriebsgelände durch. Während einer Befragung identifizierten 5 von 8 Mitarbeitern die in das Gebäude eingedrungenen Nagetiere als Rötelmäuse. Bei der Untersuchung der im Januar und März 2018 auf dem Betriebsgelände gefangen Rötelmäuse, lag die PUUV-Prävalenz bei durchschnittlich ca. 30% und ist damit als

Abschlussbericht

2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

moderat einzustufen. Von einem hospitalisierten Mitarbeiter konnte an der Charité (TV5) in Berlin eine PUUV L-Segment Sequenz gewonnen werden. Diese humane PUUV Sequenz war identisch zu den PUUV L-Segment Sequenzen aus den Rötelmäusen vom Betriebsgelände (Abbildung 7). Wahrscheinlich sind Rötelmäuse aufgrund der Nahrungs knappheit am Ende des Ausbruchsjahres 2017 über einen schmalen Waldsaum in das Betriebsgebäude eingedrungen und waren somit in der Lage, humane PUUV-Fälle unter den Mitarbeitern auszulösen. Eine Publikation zu diesen Untersuchungen wurde gemeinsam mit den Partnern des NLGA, LAVES und der Charité veröffentlicht (siehe 6.1) (Princk et al., 2022).

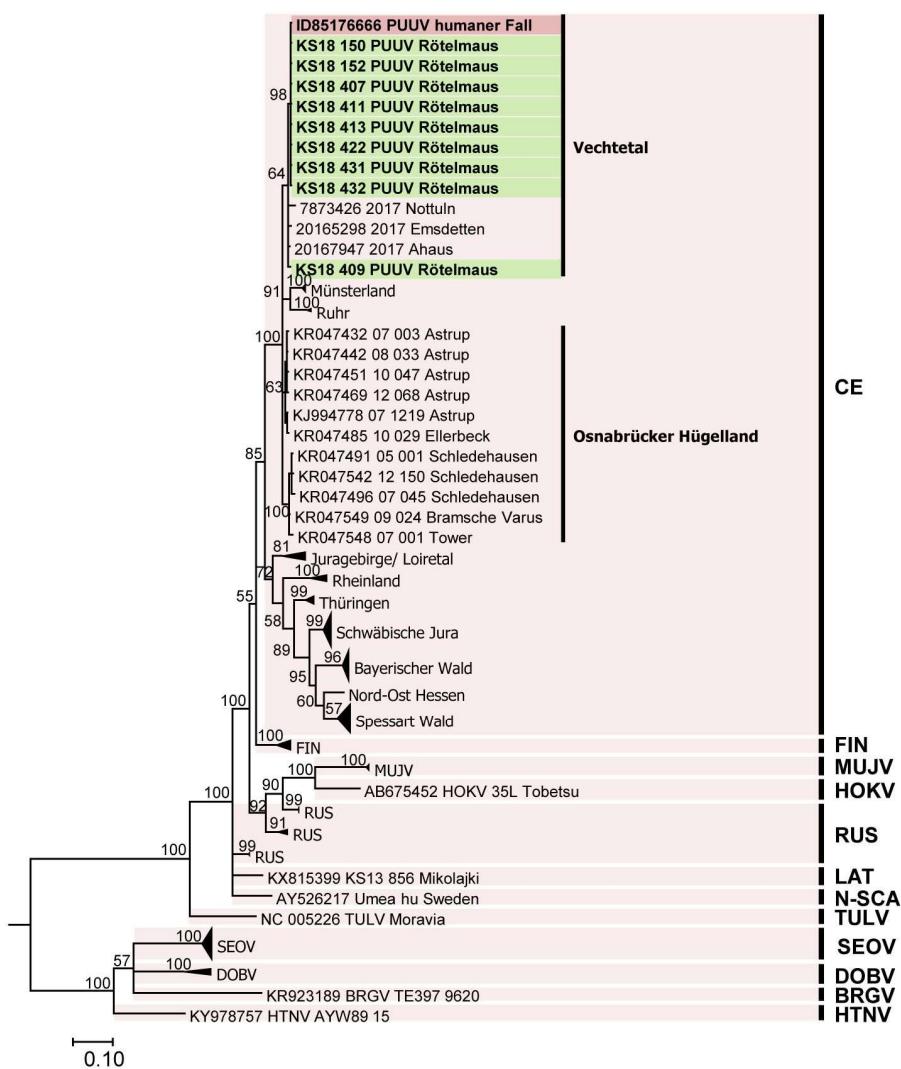


Abbildung 7: Phylogenetischer Baum von PUUV L-Segment-Sequenzen mit einer Länge von 325 Nukleotiden aus einem Patienten (rot) und Rötelmäusen (grün) von einem Betrieb im Landkreis Grafschaft Bentheim. Der Baum wurde mit Hilfe von MrBayes via CIPRES mit 4000000 Wiederholungen und dem GTR+I+G Substitutionsmodell berechnet. Außengruppe Hantaan virus. Abkürzungen der verschiedenen genetischen PUUV-Linien: CE = Mitteleuropäisch, FIN = Finnisch, RUS = Russisch, LAT = Lettisch, N-SCA = Nord-Skandinavisch. Virusabkürzungen: MUJV = Mujuvirus, HOKV = Hokkaidovirus, TULV = Tula-Orthohantavirus, SEOV = Seoul-Orthohantavirus, BRGV = Bruges-Orthohantavirus, DOBV = Dobrava-Belgrad-Orthohantavirus, HTNV = Hantaan-Orthohantavirus.



Abschlussbericht

2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

Im Oktober 2019 kam es im selben Landkreis erneut zu einer Hospitalisierung wegen einer Hantaviruserkrankung. Eine anschließende Befragung zeigte auf, dass die Patientin Besitzerin von Heimratten (*Rattus norvegicus*) war. In Zusammenarbeit mit dem Konsiliarlaboratorium für Hantaviren an der Charité Berlin und durch Untersuchungen am FLI, im Rahmen des vom Deutschen Zentrum für Infektionsforschung (DZIF, TTU "Emerging Infections") unterstützten Projektes "Rat-borne Pathogens" (RaBoPa) konnte Seoul-Orthohantavirus (SEOV) in der Patientin und den zugehörigen Heimratten nachgewiesen werden. Die Ergebnisse dieser Studie wurden in zwei gemeinsamen Publikationen veröffentlicht (siehe 6.1) (Hofmann *et al.*, 2020; Heuser *et al.*, 2023). Die Linienbestimmung ausgewählter Rötelmäuse erfolgte mit Hilfe einer etablierten Cytochrom *b*-Sequenzierungsmethode in Niedersachsen (NI4), wo westliche und östliche genetische Linie aufeinandertreffen, sowie bei allen untersuchten Rötelmäusen aus Bayern (BY).

In der Region NI4 war auffällig, dass die östliche Linie nur noch vereinzelt am Fangort NI4.1 (Astrup) gefunden wurde. Diese Tiere waren alle PUUV negativ. Ab dem Ausbruchsjahr 2021 wurde die östliche Linie am NI4.1 nicht mehr gefunden. Möglicherweise betraf die Massenvermehrung in dieser Region nur die westliche Linie der Rötelmaus, wodurch die östliche Linie zurückgedrängt wurde. Erst neuere Daten aus dem Jahr 2022 zeigten wieder das vereinzelte Vorkommen von Tieren der östlichen Linie am NI4.1 an. Diese Tiere waren erneut alle PUUV negativ. In BY konnte über einen Zeitraum von 2010 bis 2021 die westliche, karpatische und basale Linie nachgewiesen werden. Davon waren nur Tiere der westlichen Rötelmauslinie mit dem PUUV infiziert.

AP1: Mögliche Expansion der räumlichen Verbreitung des PUUV

Erfüllungsstand: 100% (1. und 2. Förderphase)

Ergebnisse:

Die bisherigen Untersuchungen zeigten eine Begrenzung des Verbreitungsgebiets von PUUV in Rötelmäusen in bestimmten Teilen von Niedersachsen, Thüringen und Bayern. Eine weitere Ausbreitung des PUUV konnte im Beobachtungszeitraum von 2018 bis 2021 nicht festgestellt werden, da in den Niedrig-Endemielandkreisen der Transekte Nordrhein-Westfalen/Niedersachsen (NI5 und NI6) und Thüringen (THR5) keine PUUV positiven Rötelmäuse gefunden wurden. Dieses Ergebnis spiegelt sich in den sehr niedrigen oder nicht vorhandenen humanen Inzidenzen in diesen Regionen wider. Die Anzahl von gefangenen Rötelmäusen war sowohl in der 1. als auch in der 2. Förderphase in diesen Landkreisen relativ niedrig.

Im Transekt Nordrhein-Westfalen/Niedersachsen befindet sich eine PUUV-Hoch-Endemieregion (NI4: Region Osnabrück) in direkter Nachbarschaft zu einer Niedrig- bzw. Nicht-Endemieregion

(NI5 und NI6: Landkreis Diepholz). Der Fangort Bramsche Varus (NI4.2) stellt die nördlichste Ausbreitung des PUUV in der Rötelmaus in diesem Transekt dar (Abbildung 7). Deshalb bestand ein besonderes Interesse darin, mögliche Gründe für das regional stabile Vorkommen des PUUV in einer Region und die gleichzeitige Abwesenheit des PUUV in der benachbarten Region zu finden.

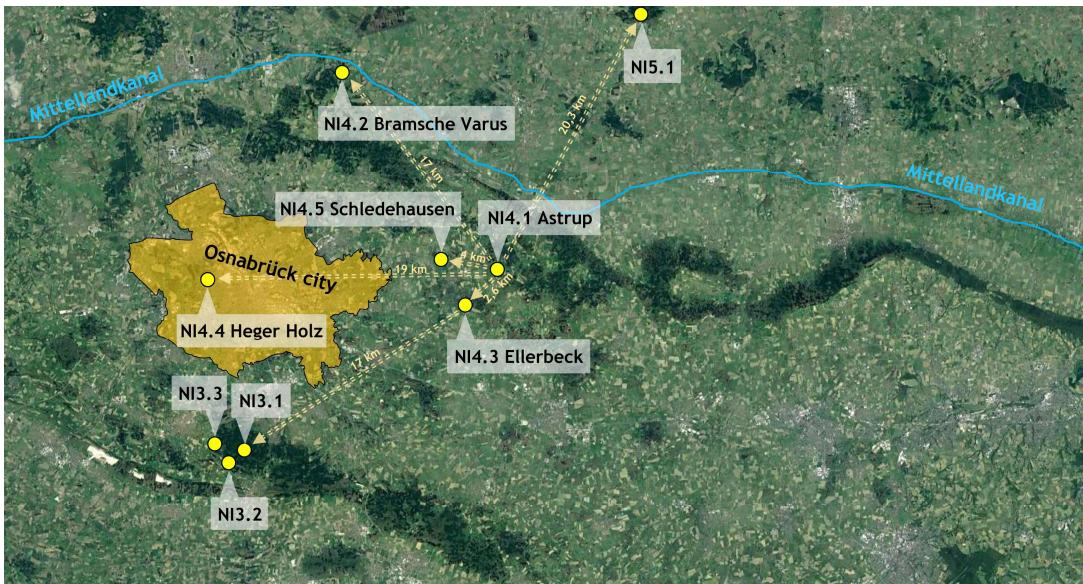


Abbildung 7: Lage des Mittellandkanals im Vergleich zu den Hoch-Endemieregionen NI3, NI4 und der Niedrig- bzw. Nicht-Endemieregion NI5. Bramsche Varus (NI4.2) ist der nördlichste Fangort, an welchem PUUV positive Rötelmäuse nachgewiesen wurden. Gelbe Pfeile zeigen die Entfernung zwischen den einzelnen Fangorten an. Satellitenkarte: https://www.landkartenindex.de/landkartenindex_hauptseite/luftbilder/luftbilder.php?lat=51.2480&long=9.163&zoom=6&landklein=deutschland; ©TerraMetrics, mapdata ©2014 GeoBasis-DE/BKG (©2009), Google. Satellitenkarte modifiziert.

Laut Gerlach & Musolf (2000) können geographische Barrieren die Migration von Rötelmäusen und damit letztendlich die Ausbreitung von Erregern verhindern. Eine Habitatfragmentation kann sowohl durch ältere natürliche Barrieren, als auch durch moderne vom Menschen erstellte Hindernisse verursacht werden. Den stärksten Effekt wiesen natürlich entstandene ältere Barrieren, wie z.B. Seen und Flüsse auf, gefolgt von Autobahnen. Bahngleise und Landstraßen zeigten dagegen keinen Effekt auf den Genfluss von Rötelmäusen (Gerlach & Musolf, 2000). Zwischen der Hoch-Endemieregion Osnabrück (NI4) und der Niedrig-Endemieregion Landkreis Diepholz (NI5 und 6) verläuft der Mittellandkanal, welcher für Rötelmäuse eine Barrierefunktion innezuhaben scheint (Abbildung 7). Trotzdem kann an dieser Stelle nicht ausgeschlossen werden, dass Rötelmäuse, besonders bei Nahrungsknappheit, möglicherweise in der Nacht bzw. bei reduziertem/eingeschränktem Verkehr die Brücken (n=385) des Mittellandkanals nutzen, um ans andere Ufer zu gelangen. Eine Verschleppung von Tieren durch forstwirtschaftliche Maschinen/Transportgut ist ebenfalls denkbar und in der Vergangenheit bereits aufgetreten, siehe Einschleppung der Rötelmaus nach Irland (Smal, 1987; White et al., 2012).



Im Transekt Thüringen wurden von 2018 bis 2021 nur sehr wenig PUUV positive Rötelmäuse gefangen (n=6), was Rückschlüsse auf eine weitere geografische Ausbreitung des Virus im Wirt verhindert. Wie im AP1 erwähnt, wurden für eine bessere Beurteilung der PUUV-Prävalenz im Reservoirwirt multiple Fangorte aus zwei bestehenden Studien (BioDiv und LaBiRo; siehe oben) in die RoBoPub-Fanggebiete THR3 und THR4 integriert. Anhand dieser neuen Datenquellen konnte festgestellt werden, dass das Vorkommen des PUUV von 2017 bis 2021 nur auf den nördlichen Bereich des Hainich und einige davon nördlich gelegene Waldparzellen begrenzt war. Im südlich gelegenen Nationalpark Hainich konnte das PUUV im Beobachtungszeitraum dagegen nicht in Rötelmäusen nachgewiesen werden (Abbildung 8).

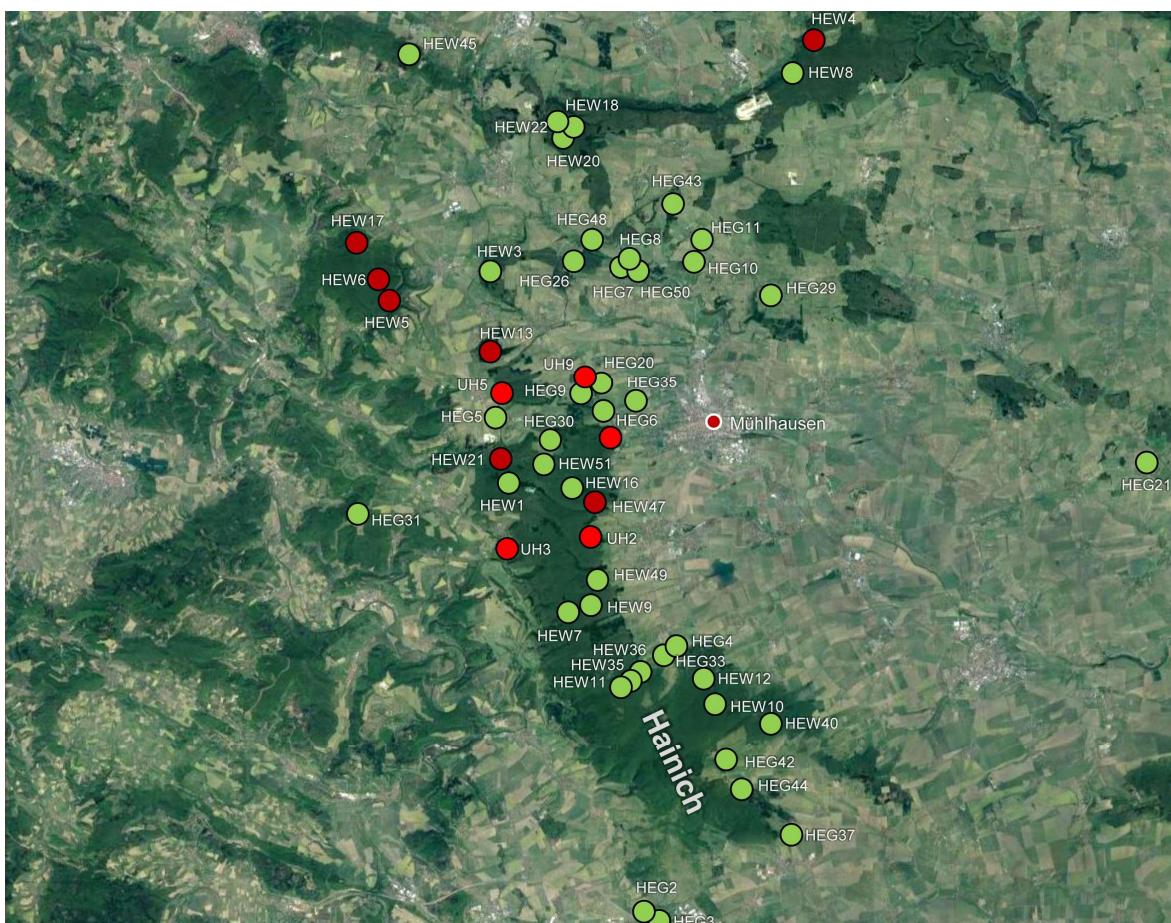


Abbildung 8: Der Hainich ist mit ca. 16000 ha das größte zusammenhängende Laubwaldgebiet Deutschlands (Koschewski & Koschewski, 2022). Im Norden des Hainich befindet sich der Mühlhäuser Stadtwald und im Süden der Nationalpark Hainich. PUUV positive Rötelmäuse wurden von 2017 bis 2021 nur im forstwirtschaftlich genutzten Norden des Hainich und in einigen nördlichen Waldparzellen nachgewiesen (hellrote Punkte: positive Fangorte aus BioDiv-Studie; dunkelrote Punkte: positive Fangorte aus LaBiRo-Studie). Im Süden des Hainich (Nationalpark Hainich: keine forstwirtschaftliche Nutzung) konnte das PUUV im Beobachtungszeitraum nicht detektiert werden (grüne Punkte: negative Fangorte). RoBoPub-Fangorte THR3 = UH2 (BioDiv)/Hew49 (LaBiRo) und THR4 = Kyf2 (BioDiv)/Hew4 (LaBiRo). Daten aus dem BioDiv Projekt (Imholt & Jacob, 2021) und dem LaBiRo-Projekt: IM-152/4-1, Förderung durch DFG-Infrastrukturschwerpunktprojekte "Bio-diversitäts Exploratorien" (SPP 1374). Satellitenkarte: https://www.landkartenindex.de/landkartenindex_hauptseite/luftbilder/luftbilder.php?lat=51.2480&long=9.163&zoom=6&landklein=deutschland; ©TerraMetrics, mapdata ©2014 GeoBasis-DE/BKG (©2009). Satellitenkarte modifiziert.

Geografische Barrieren scheinen im Hainich keine Ursache für die Ungleichverteilung des PUUV zu sein. Ergebnisse der LaBiRo Studie haben hingegen gezeigt, dass unterschiedliche forstwirtschaftliche Nutzungsintensitäten die Artengemeinschaft deutlich beeinflussen (Abbildung 9 A, B). In intensiv genutzten Wäldern verschiebt sich das Verhältnis der dominanten Artengruppen Wald- und Gelbhalsmaus (*Apodemus* spp.) / Rötelmaus hin zur Rötelmaus. In weniger intensiv genutzten Flächen herrscht dagegen ein eher ausgewogenes Verhältnis zwischen beiden Artengruppen.

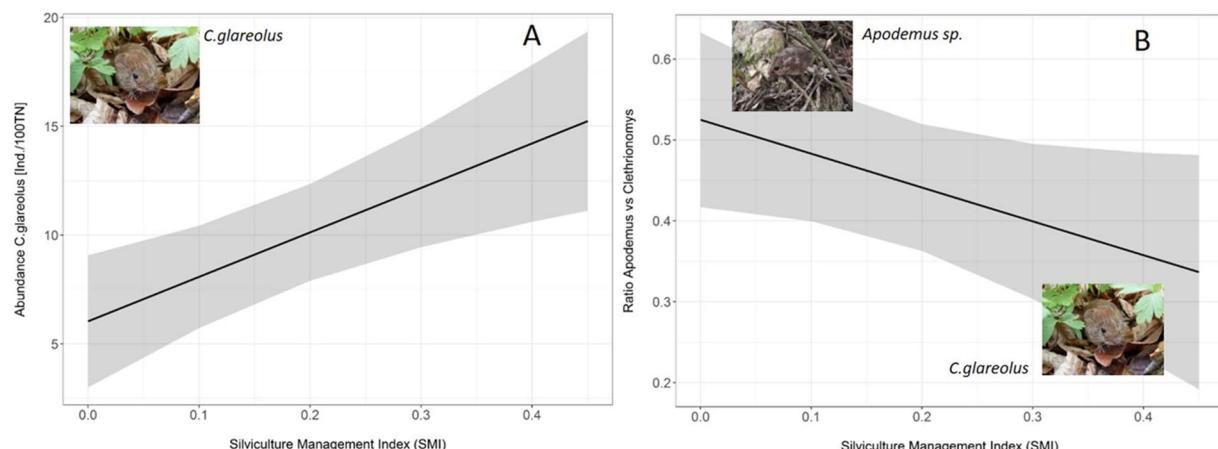


Abbildung 9: Ergebnisse von Modellen mit linearen gemischten Effekten, die den Anstieg der Nagetierhäufigkeit mit zunehmendem SMI (A) sowie die Verschiebung der Artenzusammensetzung hin zu allgemeineren Arten zeigen, hier dargestellt als das Verhältnis zwischen den beiden dominierenden Artengruppen (Verhältnis zwischen *Apodemus* sp. und *C.glaeolus*) (B). Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Christian Imholt, Julius Kühn-Institut. Daten aus dem LaBiRo-Projekt: IM-152/4-1, Förderung durch DFG-Infrastrukturschwerpunktprojekte "Biodiversitäts Exploratorien" (SPP 1374).

Die Verschiebung der Artenzusammensetzung hat ebenfalls Auswirkungen auf die Erreger-Prävalenz. In der LaBiRo-Studie konnte gezeigt werden, dass mit einem abnehmenden Anteil von Waldmäusen die Prävalenz des PUUV in Rötelmäusen steigt (Abbildung 10).

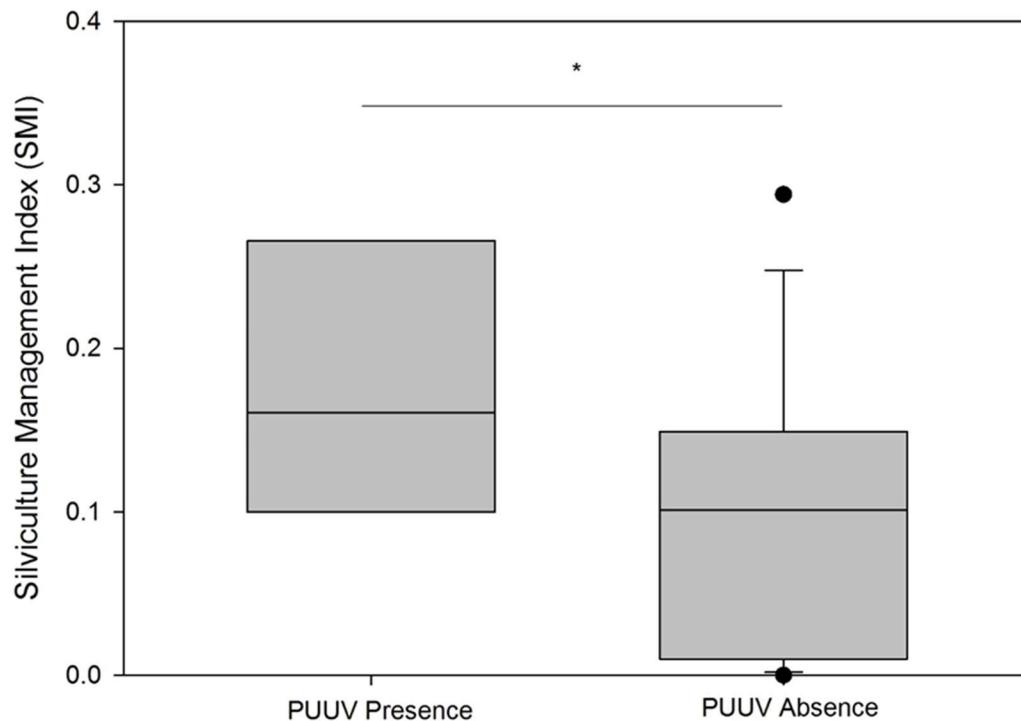


Abbildung 10: Flächen auf denen PUUV positive Tiere gefunden wurden zeigen eine signifikant (* - $p<0,05$) höhere Landnutzung (SMI) im Vergleich zu Flächen auf denen nur PUUV negative Tiere gefunden wurden. Abbildung freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Christian Imholt, Julius Kühn-Institut. Daten aus dem LaBiRo-Projekt: IM-152/4-1, Förderung durch DFG-Infrastrukturschwerpunktprojekte "Biodiversitäts Exploratorien" (SPP 1374).

Dieser Umstand könnte die Erklärung für den alleinigen Nachweis des PUUV im Norden des Hainich (Mühlhäuser Stadtwald: forstwirtschaftliche Nutzung) und den fehlenden Nachweis im Süden (Nationalpark Hainich: keine forstwirtschaftliche Nutzung) sein.

Demnach schränkt nicht nur eine Habitatfragmentierung, sondern auch die Bewirtschaftungsintensität und eine daraus resultierende Verschiebung der Artenzusammensetzung (Verdünnungseffekt) die Ausbreitung des PUUV in Rötelmäusen ein.

RoBoPub-TV1-AS1-AP2

AP2: PUUV-Sequenztypen in Rötelmäusen der westlichen/östlichen evolutionären Linie

Erfüllungsstand: 100% (1. und 2. Förderphase)

Ergebnisse:

PUUV S-Segment Sequenzen wurden für Rötelmäuse generiert, die während der aktuellen Studie (2017-2019) sowie während der vorhergehenden Studie (2012-2016) gefangen worden sind (Bendl, 2019). Diese Sequenzen erstrecken sich im S-Segment von Position 57 bis Position 1060 der Vergleichssequenz "KJ994776 PUUV Astrup Mu07/1219" und beinhalten den Open Reading

Abschlussbericht

2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

Frame (ORF) für das NSs-Protein. Sowohl beim NSs als auch beim N-Protein wurden Aminosäure(AS)-Substitutionen gefunden. In der NSs-Region trat ein AS-Austausch an nur jeweils einer Position aber in 4 verschiedenen Varianten auf (Abbildung 11A).

Es konnte eine heterogene räumliche und zeitliche Verteilung von Sequenztypen sowohl für NSs als auch für N-Sequenzen gezeigt werden, da neben dem überall auftretenden Haupttyp bestimmte Sequenzvarianten nur an einigen Fangorten zeitlich begrenzt vorkamen (Abbildung 11A,B).

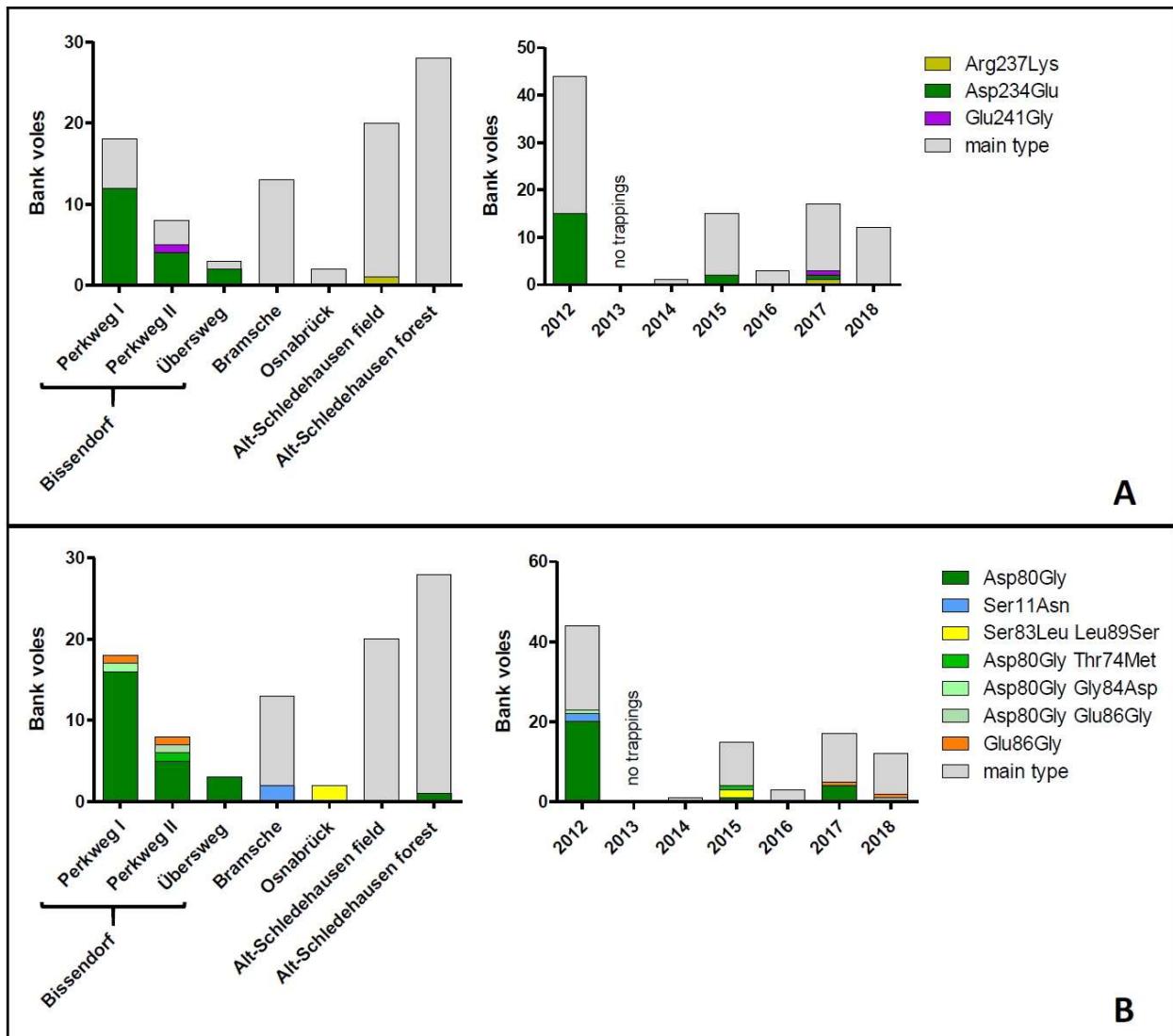


Abbildung 11: (A) Räumliche und zeitliche Verteilung der PUUV-NSs-Sequenztypen und (B) räumliche und zeitliche Verteilung der partiellen PUUV N-Sequenztypen von gefangenen Rötelmäusen aus der Region Osnabrück der Jahre 2012 bis 2018. Die Sequenztypen basieren auf der Sequenzierung einer 993 bp langen Region des S-Segments. Sequenzen, die aus Rötelmäusen stammen und dieselbe Kombination von nicht-synonymen Mutationen entsprechend ihrer Aminosäureaustausche in der NSs (90 AS) oder der partiellen N Protein-Region (200 AS) aufweisen, gehören zum gleichen Sequenztyp. Der häufigste Sequenztyp wurde als "Haupttyp" bezeichnet. Entnommen aus Bendl (Bendl, 2019).

Abschlussbericht

2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

Im Berichtszeitraum konnten zwar Rötelmäuse der östlichen Linie nachgewiesen werden, darunter befanden sich aber keine PUUV positiven Tiere. Deshalb wurde auf PUUV-Sequenzen aus einer früheren Studie zugegriffen (Drewes *et al.*, 2017a), um einen Vergleich von PUUV-Sequenzen aus Rötelmäusen der westlichen und östlichen Linie durchführen zu können. Bei der Betrachtung jedes Fangortes für sich konnten keine signifikanten Unterschiede in den PUUV- Sequenzen zwischen westlicher und östlicher Rötelmauslinie festgestellt werden. Auch die zeitliche Komponente scheint zumindest über einen kleineren Zeitraum von 5 Jahren keine Rolle bei der Bildung von Sequenztypen zu spielen, da es jeweils am selben Fangort von 2010 bis 2014 keine signifikanten Sequenzunterschiede auf einer Länge von 645 Nukleotiden im S-Segment gab. Im Gegensatz dazu konnten unterschiedliche Sequenztypen nur an verschiedenen Fangorten beobachtet werden (Abbildung 12). Dieser Umstand lässt darauf schließen, dass das PUUV die östliche Rötelmauslinie zwar infiziert, sich daran bisher aber nicht über einen längeren Zeitraum angepasst hat, was die Aussage zur Reservoirwirtfunktion der westliche Rötelmauslinie für das PUUV der mitteleuropäischen Linie unterstützt.

			40	50	60	70	80	90	100	
KS10	3090	Astrup	Eastern	GAG CTA G	A TGG	A A	GAAAG	A A	A G	GGGAGA AG
KS10	3118	Astrup	Eastern	GAG CTA G	A TGG	T T A	GAAAG	A A	A G	GGGAGA AG
KS14	714	Astrup	Eastern	GAG CTA G	A TGG	A T T	GAAAG	A A	A G	GGGAGA AG
KS14	766	Astrup	Eastern	GAG CTA G	A TGG	T T A	GAAAG	A A	A G	GGGAGA AG
KS14	778	Astrup	Western	GAG CTA G	A TGG	T T A	GAAAG	A A	A G	GGGAGA AG
KS14	833	Astrup	Western	GAG CTA G	A TGG	A T T	GAAAG	A A	A G	GGGAGA AG
KS10	3170	Schledehausen	Eastern	GAG T T A G	A TCGG	A T T	GAAAG	A A	A G	GGGAGG AG
KS10	3165	Schledehausen	Western	GAG T T A G	A TCGG	T T A	GAAAG	A A	A G	GGGAGG AG
KS14	715	Schledehausen	Western	GAG T T A G	A TCGG	T T A	GAAAG	A A	A G	GGGAGG AG
KS14	720	Schledehausen	Western	GAG T T A G	A TCGG	A T T	GAAAG	A A	A G	GGGAGG AG
KS14	773	Schledehausen	Western	GAG T T A G	A TCGG	T T A	GAAAG	A A	A G	GGGAGG AG
KS14	779	Schledehausen	Western	GAG T T A G	A TCGG	T T A	GAAAG	A A	A G	GGGAGG AG
KS14	826	Schledehausen	Western	GAG T T A G	A TCGG	T T A	GAAAG	A A	A G	GGGAGG AG
KS14	839	Schledehausen	Western	GAG T T A G	A TCGG	A T T	GAAAG	A A	A G	GGGAGG AG
KS14	841	Schledehausen	Western	GAG T T A G	A TCGG	A T T	GAAAG	A A	A G	GGGAGG AG
KS14	873	Schledehausen	Western	GAG T T A G	A TCGG	T T A	GAAAG	A A	A G	GGGAGG AG
KS10	3149	Ellerbeck	Eastern	GAG CTA G	A TGG	A T T	GAAAG	A A	A G	GGGAGA AG
KS14	724	Ellerbeck	Western	GAG CTA G	A TGG	A T T	GAAAG	A A	A G	GGGAGA AG

Abbildung 12: PUUV-Sequenztypen hängen nicht von der Linienzugehörigkeit, sondern vom geografischen Ursprung der Rötelmäuse ab (gelbe Rahmen). Schwarze Pfeile zeigen Positionen mit Sequenzunterschieden an. Zusammensetzung der Sequenznamen: ID Nummer besteht aus KS=Kleinsäuger, danach folgt das Jahr der Sektion und eine fortlaufende Nummer. Fangorte des NI4: Astrup, Schledehausen oder Ellerbeck. Linienzugehörigkeit Eastern=östliche Rötelmauslinie oder Western=westliche Rötelmauslinie. Quelle: Abbildung erstellt mit BioEdit v.7.2.5.

RoBoPub-TV1-AS2-AP3

AP3: PUUV-Gewebeverteilung

Erfüllungsstand: 100% (1. und 2. Förderphase)

Ergebnisse:

Um die Gewebeverteilung von N-Protein positiven Rötelmäusen der westlichen Linie aus der Region Osnabrück (NI4) zu untersuchen, wurde ein immunhistochemisches Verfahren (IHC) unter Einsatz eines polyklonalen Schwein-anti-PUUV-N-Protein-Antikörpers in Kooperation mit der Uni



Gießen durchgeführt. Diese Proben wurden einer Hämatoxylin-Eosin- (HE) Färbung unterzogen, um das eventuelle Auftreten inflammatorischer und degenerativer Läsionen sichtbar zu machen. Die HE-Färbungen von Geweben aller untersuchten Individuen blieb pathologisch unauffällig und bestätigte damit eine subklinische Infektion von Reservoirwirten. Grundsätzlich konnte das PUUV in fast allen Organen von Tieren des NI4 nachgewiesen werden. Insgesamt wurde das N-Protein in der Lunge, der Niere, dem Dünndarm, der Speicheldrüse, der Bauchspeicheldrüse, der Leber, dem Herzen, dem Magen, in den Hoden, der Zunge, dem Großhirn und dem Kleinhirn gefunden. In Rötelmäusen der westlichen Linie konnte mittels IHC das PUUV im Nierengewebe von 41% der Tiere nachgewiesen werden. Da in Rötelmäusen der westlichen Linie das PUUV prozentual am meisten im Nierengewebe nachgewiesen wurde, scheint eine Virusausscheidung und die damit einhergehende Reservoirwirtfunktion bestätigt worden zu sein.

Zusätzlich wurde die Gewebeverteilung von Rötelmäusen aus einer Zuchtkolonie (ZK), die der karpatischen Linie zugeordnet werden kann, mittels IHC und *in situ* Hybridisierung (ISH) unter Verwendung des RNAscope Systems untersucht. Mit dieser Methode konnte PUUV RNA wiederum in jedem untersuchten Organ nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu Rötelmäusen aus NI4 waren die Tiere aus der ZK jedoch alle mit dem PUUV der russischen Linie infiziert. Interessanterweise war die Gewebe- und Zellverteilung des PUUV-N-Proteins in beiden Rötelmausgruppen aus NI4 und ZK fast gleich. Neben dem beobachteten breiten Organ tropismus wurde eine Bevorzugung des Virus für die Niere und den Magen mit IHC- und ISH-Untersuchungen für die meisten Tiere beider Gruppen (NI4 und ZK) festgestellt, auch wenn nur wenige Zellen in jedem Organ infiziert waren. Interessanterweise konnte bei nur 6% der Tiere von NI4 und ZK PUUV-Antigen im Lungengewebe detektiert werden, welches Hantaviren als Eintrittspforte in den Organismus dient. In der Milz konnte dagegen weder bei Tieren aus NI4, noch bei Tieren aus ZK das N-Protein festgestellt werden. Die Ergebnisse dieser Studie sind Bestandteil einer Dissertation (Schlohsarczyk, 2023) und wurden veröffentlicht (siehe 6.1) (Schlohsarczyk *et al.*, 2023).

Im Berichtszeitraum konnten zwar Rötelmäuse der östlichen Linie nachgewiesen werden, darunter befanden sich aber keine PUUV positiven Tiere. Deshalb konnten Untersuchungen zur Gewebeverteilung des PUUV in Rötelmäusen der östlichen Linie nicht durchgeführt werden. Aufgrund der Ergebnisse von infizierten Tieren der westlichen und karpatischen Linie in Schlohsarczyk *et al.*, (2023) kann jedoch angenommen werden, dass die Gewebeverteilung des PUUV in der östlichen Rötelmauslinie ein ähnliches Muster aufweisen würde.

**RoBoPub-TV1-AS6-AP4****AP4: Translation der Erkenntnisse in den ÖGD****Erfüllungsstand:** 100% (1. und 2. Förderphase)**Ergebnisse:**

Das FLI war an der Organisation von Workshops im Rahmen des Kongresses des Bundesverbandes der Ärztinnen und Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes (BVÖGD-Kongress) der Jahre 2018, 2019 und 2021 (Schmitz *et al.*, 2023) und an RoBoPub-Projektmeetings beteiligt. Darüber hinaus wirkte das FLI an der Öffentlichkeitsarbeit mit, durch Bereitstellung eines Informationsblattes zum Thema „Wie vermeide ich Hantavirus-Infektionen?“, durch die Kommunikation des humanen Hantavirusausbruchs an einem Betrieb im Landkreis Grafschaft Bentheim mittels Publikation (Princk *et al.*, 2022) und durch die Kommunikation der Hantavirusausbruchsjahre 2019 und 2021 in Abstimmung mit dem Niedersächsischen Landesgesundheitsamt (NLGA) und der Bayerischen Landesanstalt für Wald und Forstwirtschaft (LWF) (Friedrich-Loeffler-Institut, 2019; Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, 2019; Böhmer *et al.*, 2021; Friedrich-Loeffler-Institut, 2021b; Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, 2021), siehe Punkt 6.2.

In Zusammenarbeit mit den anderen Partnern des Konsortiums beteiligte sich das FLI an der Erstellung von Risikokarten, welche nun nicht mehr auf den registrierten Hantavirusinzidenzen auf Kreisebene basieren, sondern auf einem statistischen Vorhersagemodell beruhen (Kazasidis & Jacob, 2023).

Darüber hinaus hat das FLI weitere Pressemitteilungen und Publikationen zum ersten Nachweis einer humanen Hantavirusinfektion durch eine Heimratte und zum ersten molekularen Nachweis einer Tulavirusinfektion in einem immunkompetenten HFRS-Patienten herausgegeben (Friedrich-Loeffler-Institut, 2020; Hofmann *et al.*, 2020; Friedrich-Loeffler-Institut, 2021a; Hofmann *et al.*, 2021), siehe Punkte 6.1 und 6.2.

Link zu kleinräumigen Risikokarten:

<https://www.nlga.niedersachsen.de/robopub/uebersicht-205134.html>

2. Wichtigste Positionen des zahlenmäßigen Nachweises

Die Verwendung der Mittel erfolgte entsprechend der Arbeitspakete und gemäß Zuwendungsbescheid. Die Personalmittel wurden zur Finanzierung einer PostDocStelle eingesetzt (Dr. Stephan Drewes). Die Reisetätigkeit von Prof. Ulrich und Dr. Drewes zu Tagungen und Meetings des RoBoPub-Verbundes war zur Erfüllung der Arbeitsaufgaben notwendig und erfolgte entsprechend



Abschlussbericht

2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

der Planung im Antrag. Die Verbrauchsmittel wurden für die molekularen und serologischen Analysen der Kleinsäuger sowie die Entwicklung und Durchführung der Gewebeverteilungsuntersuchungen eingesetzt.

3. Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

Die Arbeiten wurden gemäß Zuwendungsbescheid durchgeführt. Die Untersuchungen folgten dabei dem Arbeitsplan mit den oben angegebenen Arbeitsschwerpunkten und Arbeitspaketen entsprechend dem eingereichten Projektantrag. Die durchgeführten Untersuchungen und die Reisetätigkeit waren zur Erfüllung der Zielstellung des Vorhabens notwendig.

4. Voraussichtlicher Nutzen

Das Forschungsvorhaben hat einen sehr wichtigen Beitrag zur Kartierung der gegenwärtigen Verbreitung des PUUV geleistet und war maßgeblich an der Erstellung von Risikokarten sowie die Öffentlichkeitsarbeit im Zusammenhang mit den Hantavirusjahren 2019 und 2021 beteiligt. Diese Untersuchungen liefern wichtige Beiträge zur Aufklärung von Mechanismen der Emergence von Hantaviren. Die Durchführung von Workshops erlaubte in kurzer Zeit einen intensiven Austausch zwischen Teilnehmenden und Projektmitarbeitenden, mit gegenseitigem Nutzen (Schmitz *et al.*, 2023):

- „Die Risikokommunikation bei schwer erreichbaren Zielgruppen und bei komplexen Fällen wurde erarbeitet und Erfahrungen sowie Vorgehen untereinander verglichen.“
- „Teilnehmende konnten den Umgang mit sich ausbreitenden Erregern durchspielen, die für ihren Landkreis relevant werden können und Informationen zu bisher eher unbekannten Erregern von Experten vor Ort erhalten.“
- „Es konnten Einblicke in die Risikokommunikationsstrategien der Gesundheitsämter gewonnen werden, welche zur Erkenntnis eines bedachten Einsatzes von sozialen Medien mit klarer Abwägung des Nutzens führten.“

Die erstmalige Isolation eines PUUV-Stammes aus Deutschland und die Etablierung von Kleinsäger-Zellmodellen kann zukünftig zu neuen hochinteressanten Forschungsaktivitäten zur Charakterisierung der Virus-Wirt-Interaktion und damit verbunden der Entwicklung antiviraler Therapien genutzt werden.



5. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens

Während der Laufzeit des Vorhabens wurden weitere neue Hantaviren entdeckt, u.a. auch neue Hantaviren in Deutschland, z.B. Brugessvirus im Maulwurf, Traemmerseevirus in der Erdmaus und das Brnovirus im Großen Abendsegler (Laenen *et al.*, 2018; Jeske *et al.*, 2019; Dafalla *et al.*, 2023). Diese Viren, wie auch die schon bekannten Spitzmaus-assoziierten Hantaviren, sind vermutlich nicht humanpathogen – weiterführende Untersuchungen sind jedoch notwendig, um das Auftreten humaner Infektionen aufzuzeigen bzw. auszuschließen. In diesem Sinne gelang erstmalig der molekularbiologische Nachweis des TULV in einem immunkompetenten Patienten als Auslöser eines HFRS (Hofmann *et al.*, 2021). Wegweisend ist der erstmalige Nachweis einer humanen Erkrankung durch das von einer Heimratte übertragene Seoulvirus (Hofmann *et al.*, 2020; Heuser *et al.*, 2023), das auf einer gemeinsamen One Health-Initiative von Charité Berlin, NLGA, FLI und weiteren Partnern im ÖGD beruhte. Diese Studie wurde seitens des FLI maßgeblich durch das DZIF unterstützt (TTU "Emerging Infections"). Die Entwicklung eines target-enrichment basierten Systems zur Hochdurchsatzsequenzierung durch Kooperationspartner in Berlin und Bern/Schweiz (Binder *et al.*, 2020b; Hiltbrunner & Heckel, 2020) wird zu einer verbesserten Sequenzanalyse und entsprechender Schlussfolgerungen zur molekularen Evolution des PUUV führen.

6. Erfolgte oder geplante Veröffentlichungen des Ergebnisses

6.1. Wissenschaftliche Publikationen und Abschlussarbeiten

Schmitz S, Klier C, Princk C, Meyer-Schlinkmann, Kristin., Mylius M, Dressel K, Kleele SW, Fenja., Campe A, Rissland J, Sternjakob A, Dobler G, Oehme R, **Ulrich RG**, Dreesman J. (2023). ÖGD-Expertise in die Forschung bringen: eine Workshop-Reihe zu vektorübertragenen und zoonotischen Erkrankungen. Das Gesundheitswesen (Thieme). [im Reviewprozess].

Heuser E, **Drewes S**, Trimpert J, Kunec D, Mehl C, de Cock M, de Vries A, Klier C, Oskamp M, Tenhaken P, Hashemi F, Heinz D, Nascimento M, Boelhauve M, Petrátyová-Burneikienė R, Raafat D, Maas M, Krüger DH, Latz A, Hofmann J, Heckel G, Dreesman J, **Ulrich RG**. (2023). Pet rats as the likely reservoir for human Seoul orthohantavirus infection. Viruses, 15: 467. [01KI1721A RGU, 01KI1721D JD]

Schlöhsarczyk EK, **Drewes S**, Koteja P, Röhrs S, **Ulrich RG**, Teifke JP, Herden C. (2023). Tropism of Puumala orthohantavirus and endoparasite coinfection in the bank vole reservoir. Viruses, 15: 612. [01KI1721A and 01KI2004A RGU]



Abschlussbericht

2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

Schlohsarczyk E. (2023). Untersuchungen zum Tropismus von Hantaviren im natürlichen Wirt und in Tieren nach Übersprüngen. Dissertation. Justus-Liebig-Universität Gießen, 1-202.

Haider L. (2022). Assoziation von Puumala-Orthohantavirus-Stämmen mit evolutionären Linien der Rötelmaus. Bachelorarbeit. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald.

Jeske K, Herzig-Straschil B, Raileanu C, Kunec D, Tauchmann O, Emirhar D, Schmidt S, Trimpert J, Silaghi C, Heckel G, **Ulrich RG, Drewes S.** (2022). Zoonotic pathogen screening of striped field mice (*Apodemus agrarius*) from Austria. Transbound Emerg Dis, 69: 886-890. [01KI1721A RGU]

Princk C, **Drewes S**, Meyer-Schlinkmann KM, Saathoff M, Binder F, Freise J, Tenner B, Weiss S, Hofmann J, Esser J, Runge M, Jacob J, **Ulrich RG**, Dreesman J. (2022). Cluster of human Puumala orthohantavirus infections due to indoor exposure?-An interdisciplinary outbreak investigation. Zoonoses Public Health, 69: 579-586. [01KI1721D JD, 01KI1721A and 01KI2004A RGU, 01KI1721C SW, 01KI1721E JJ, 01KI1721H MR]

Wernike K, **Drewes S**, Mehl C, Hesse C, Imholt C, Jacob J, **Ulrich RG**, Beer M. (2022). No Evidence for the Presence of SARS-CoV-2 in Bank Voles and Other Rodents in Germany, 2020–2022. Pathogens, 11: 1112. [01KI1721A and 01KI2004A RGU, 01KI1721E and 01KI2004E JJ]

Binder, F., Gallo, G., Bendl, E., Eckerle, I., Ermonval, M., Luttermann, C., **Ulrich, R.G.** (2021). Inhibition of interferon I induction by non-structural protein NSs of Puumala virus and other vole-associated orthohantaviruses: phenotypic plasticity of the protein and potential functional domains. Archives of Virology. 166(11): 2999-3012. [01KI1721A RGU]

Drewes S, Jeske K, Straková P, Balčiauskas L, Ryll R, Balčiauskienė L, Kohlhause D, Schnidrig GA, Hiltbrunner M, Špakova A, Insodaité R, Petraitytė-Burneikienė R, Heckel G, **Ulrich RG**. (2021). Identification of a novel hantavirus strain in the root vole (*Microtus oeconomus*) in Lithuania, Eastern Europe. Infect Genet Evol, 90: 104520. [01KI1721A RGU]

Hofmann J, Kramer S, Herrlinger KR, Jeske K, Kuhns M, Weiss S, **Ulrich RG**, Krüger DH. (2021). Tula Virus as Causative Agent of Hantavirus Disease in Immunocompetent Person, Germany. Emerg Infect Dis, 27: 1234-1237. [01KI1721A RGU, 01KI1721C SW]

Jeske K, Jacob J, **Drewes S**, Pfeffer M, Heckel G, **Ulrich RG**, Imholt C. (2021). Hantavirus - *Leptospira* coinfections in small mammals from central Germany. Epidemiol Infect, 149: e97. [01KI1721A RGU, 01KI1721E JJ]

Schmidt E, Obiegala A, Imholt C, **Drewes S**, Saathoff M, Freise J, Runge M, Jacob J, Mayer-Scholl A, **Ulrich RG**, Pfeffer M. (2021). Influence of season, population and individual characteristics on the prevalence of *Leptospira* spp. in bank voles in North-West Germany. Biology, 10: 933. [01KI1721A and 01KI2004A RGU, 01KI1721E and 01KI2004E JJ, 01KI1721H MR, 01KI1721B AM-S]



Schmidt S, Reil D, Jeske K, **Drewes S**, Rosenfeld UM, Fischer S, Spierling NG, Labutin A, Heckel G, Jacob J, **Ulrich RG**, Imholt C. (2021). Spatial and temporal dynamics and molecular evolution of Tula virus in German vole populations. *Viruses*, 13: 1132. [01KI1721A and 01KI2004A RGU, 01KI1721A and 01KI2004E JJ]

Binder F, Ryll R, **Drewes S**, Jagdmann S, Reil D, Hiltbrunner M, Rosenfeld UM, Imholt C, Jacob J, Heckel G, **Ulrich RG**. (2020). Spatial and Temporal Evolutionary Patterns in Puumala Orthohantavirus (PUUV) S Segment. *Pathogens*, 9: 548. [01KI1721A RGU]

Binder F, Reiche S, Roman-Sosa G, Saathoff M, Ryll R, Trimpert J, Kunec D, Höper D, **Ulrich RG**. (2020). Isolation and characterization of new Puumala orthohantavirus strains from Germany. *Virus Genes*, 56: 448-460. [01KI1721A RGU, 01KI1721H MR]

Binder F¹, **Drewes S**¹, Imholt C, Saathoff M, Below DA, Bendl E, Conraths FJ, Tenhaken P, Mylius M, Brockmann S, Oehme R, Freise J, Jacob J, **Ulrich RG**. (2020). Heterogeneous Puumala orthohantavirus situation in endemic regions in Germany in summer 2019. *Transbound Emerg Dis*, 67: 502-509. ¹geteilte Erstautorenschaft. [01KI1721A RGU, 01KI1721D MM, 01KI1721E JJ, 01KI1721H JF]

Hofmann J, Heuser E, Weiss S, Tenner B, Schoppmeyer K, Esser J, Klier C, **Drewes S**, **Ulrich RG**, Krüger D. (2020). Autochthonous Ratborne Seoul Virus Infection in Woman with Acute Kidney Injury. *Emerg Infect Dis*, 26: 3096-3099. [01KI1721A RGU, 01KI1721C SW, 01KI1721D JD]

Binder F. (2020). Characterization of Puumala orthohantavirus - host interactions: from the field to the bench. Inauguraldissertation. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, 1-157.

Bendl E. (2019). Sequence evolution of the Puumala orthohantavirus NSs and the effect of amino acid substitutions on the induction of type-I interferons. Masterarbeit. Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, 1-85.

Filippone C, Castel G, Murri S, Ermonval M, Korva M, Avšič-Županc T, Sironen T, Vapalahati O, McElhinney LM, **Ulrich RG**, Groschup MH, Caro V, Sauvage F, van der Werf S, Manuguerra JC, Gessain A, Marianneau P, Tordo N. (2019). Revisiting the genetic diversity of emerging hantaviruses circulating in Europe using a pan-viral resequencing microarray. *Sci Rep*, 9: 12404. [01KI1721A RGU]

Nau L, Emirhar D, Obiegala A, Mylius M, Runge M, Jacob J, Bier N, Nöckler K, Imholt C, Below D, Princk C, Dreesman J, **Ulrich RG**, Pfeffer M, Mayer-Scholl A. (2019). Leptospirose in Deutschland: Aktuelle Erkenntnisse zu Erregern, Reservoirwirten und Erkrankungen bei Mensch und Tier. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitssch*, 62: 1510-1521. [FKZ 01KI1721A RGU, FKZ 01KI1721F MP, 01KI1721H MR, 01KI1721B AMS, 01KI1721D JD]



Reil D, Binder F, Freise J, Imholt C, Beyrer K, Jacob J, Krüger DH, Hofmann J, Dreesman J, **Ulrich RG**. (2018). Hantaviren in Deutschland: Aktuelle Erkenntnisse zu Erreger, Reservoir, Verbreitung und Prognosemodellen. Berl Münch Tierärztl Wochenschr. online first open access: <https://vetline.de/index.cfm?cid=2806&q=hantaviren+in+deutschland>. [RGU FKZ 01KI1721A]

Vanwambeke SO, Zeimes CB, **Drewes S, Ulrich RG**, Reil D, Jacob J. (2019). Spatial dynamics of a zoonotic orthohantavirus disease through heterogenous data on rodents, rodent infections, and human disease. Sci Rep, 9: 2329. [FKZ 01KI1721A RGU, 01KI1721E JJ]

6.2. Presseinformationen und sonstige Öffentlichkeitsarbeit

Böhmer MM, Drewes S, Dreesman J, Jacob J, Triebenbacher C, Ulrich RG. (2021). Hantavirus-jahr 2021 – Bayern verzeichnet einen Rekord an Erkrankungen. Bayerische Landesanstalt für Wald und Forstwirtschaft (LWF). Verfügbar unter: <https://www.lwf.bayern.de/waldschutz/kleinsaeuger/279239/index.php>.

Drewes S, Jeske K, Ulrich RG. (2021). Hantaviren: Vielfalt humanpathogener Vertreter in Deutschland steigt weiter. In: Der Loeffler. Nr 29, Heft 1. (Schalkowski K & Reinking E, eds). Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald - Insel Riems, pp. 6-8.

Friedrich-Loeffler-Institut. (2021). Zoonoseforschungsverbund RoBoPub stellt hohe Durchseuchung mit Hantaviren bei Rötelmäusen im Landkreis Osnabrück fest. Kurznachrichten: FLI. Verfügbar unter: <https://www.fli.de/de/aktuelles/kurznachrichten/neues-einzelansicht/zoonoseforschungsverbund-robo-pub-stellt-hohe-durchseuchung-mit-hantaviren-bei-roetelmaeusen-im-landkreis-osnabueck-fest/>.

Friedrich-Loeffler-Institut. (2021). FAQ Hantavirus-Erkrankungen. Verfügbar unter: https://www.openagrar.de/servlets/MCRFileNodeServlet/openagrar_derivate_00036440/FLI-FAQ-Hantavirus_2021-03-19-bf-K.pdf.

Friedrich-Loeffler-Institut. (2021). Erster molekularer Nachweis einer humanen Erkrankung durch das Tula-Hantavirus. Verfügbar unter: <https://www.fli.de/de/presse/pressemitteilungen/presse-einzelansicht/erster-molekularer-nachweis-einer-humanen-erkrankung-durch-das-tula-hantavirus/>.

Niedersächsisches Landesgesundheitsamt. (2021). Hohe Durchseuchung der Rötelmäuse im Landkreis Osnabrück: 2021 ein Hantavirus-Jahr auch in Niedersachsen? Presseinformation: NLGA. Verfügbar unter: <https://www.nlga.niedersachsen.de/startseite/about/pressemitteilungen/hohe-durchseuchung-der-roetelmause-im-landkreis-osnabruck-2021-ein-hantavirus-jahr-auch-in-niedersachsen-203400.html>.

Ulrich RG, Faber M, Jacob J, Hofmann J, Dreesman J, Klier C, Jeske K, **Drewes S**. (2021). Zoonose des Monats – Februar 2021: Erregersteckbrief Hantaviren. Nationale Forschungsplattform für Zoonosen. 1-3. Verfügbar unter: <https://www.zoonosen.net/zoonosenforschung/zoonose-des-monats>.



Friedrich-Loeffler-Institut. (2020). Erstnachweis einer humanen Hantavirusinfektion durch eine Heimratte. Verfügbar unter: <https://www.fli.de/de/presse/pressemitteilungen/presse-einzelansicht/erstnachweis-einer-humanen-hantavirusinfektion-durch-eine-heimratte/>.

Watzel L. (2020). Gute Nachricht: Warum 2020 kein Hanta-Virus-Jahr wird. In WISSEN - Die grossen Fragen unserer Zeit. Der Mitteldeutsche Rundfunk (MDR). Verfügbar unter: <https://www.mdr.de/wissen/hantavirus-roetelmaus-brandmaus-verbreitung-100.html>

Faber M, Hofmann J, Jacob J, Koch J, Schmidt-Chanasit J, **Drewes S, Ulrich RG.** (2019). Informationen zur Vermeidung von Hantavirus-Infektionen. Robert Koch-Institut, Berlin. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/Hantavirus/Merkblatt_PDF.html.

Friedrich-Loeffler-Institut. (2019). Die aktuelle Hantavirus-Situation. Kurznachrichten 03. Juni. Verfügbar unter: <https://www.fli.de/de/aktuelles/kurznachrichten/neues-einzelansicht/die-aktuelle-hantavirus-situation/>.

Niedersächsisches Landesgesundheitsamt. (2019). Presseinformation: Hantavirus-Jahr 2019. Verfügbar unter: https://www.nlga.niedersachsen.de/startseite/aktuelles_service/presseinformation-hantavirus-177380.html.

Der Loeffler. (2018). 6. Workshop des Netzwerkes "Nagetier-übertragene Pathogene": Comics zur Vermeidung von Hantavirus-Infektionen. In: Wissenschaft und Forschung | Kurz berichtet | Ausgezeichnet | Wir über uns. (Reinking E, Schalkowski K & Maginot W, eds). Friedrich-Loeffler-Institut Greifswald - Insel Riems, pp. 11-12.

6.3. Vorträge

Durch das Auftreten der Coronavirus-Pandemie sind viele Konferenzen und Meetings ausgefallen.

Dreesman J, **Ulrich RG.** (2022). Der Forschungsverbund RoBoPub "Verbesserung der Öffentlichen Gesundheit durch ein besseres Verständnis der Epidemiologie nagetierübertragener Krankheiten". BVÖGD, 11. Mai, Magdeburg, Deutschland.

Drewes S. (2022). Rötelmausmonitoring an der Verbreitungsgrenze des Puumala-Orthohantavirus in Deutschland. Wissenschaftliches Seminar am Friedrich-Loeffler-Institut, 23. Mai, Greifswald - Insel Riems, Deutschland.

Drewes S, Binder F, Imholt C, Saathoff M, Freise J, Schlohsarczyk E, Weiss S, Hofmann J, Mylius M, Dressel K, Dreesman J, Jacob J, **Ulrich RG.** (2019). Hantavirus situation in Germany, 2019. 93rd Annual Meeting of the German Society for Mammalian Biology (DGS), 16.-19. September, Dresden, Deutschland.



Abschlussbericht

2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

Drewes S, Ryll R, Röhrs S, Schlohsarczyk E, Fritzsche W, Binder F, Heckel G, **Ulrich RG**. (2019). Molecular detection of Puumala orthohantavirus: struggling with high nucleotide sequence variability. 11th International Conference on Hantaviruses, 01.-04. September, Leuven, Belgien.

Drewes S, Schlupeck L, Schlohsarczyk E, Bendl E, Cuypers F, Sheikh Ali H, **Ulrich RG**. (2019). Puumalavirus-Monitoring in Deutschland. Arbeitstreffen des AK „Mäuse im Forst“, 28.-30. März, Münster, Deutschland.

Drewes S, Schlupeck L, Schlohsarczyk E, Cuypers F, Sheikh Ali H, **Ulrich RG**. (2018). Wirtschaftssoziation an der Verbreitungsgrenze des *Puumala-Orthohantavirus* in Deutschland. 6. Workshop des Netzwerks „Nagetier-übertragene Pathogene“, 28.-30. November, Berlin, Deutschland.

Drewes S. (2018). Neuigkeiten im Teilvorhaben RoBoPub-TV1: Puumala-Hantavirus: geografische Verbreitung im Nagetierreservoir und Gefährdung der Bevölkerung. RoBoPub-Projektmeeting, 17. Oktober, Berlin, Deutschland.

Drewes S, Ali HS, Saxenhofer M, Rosenfeld UM, Binder F, Cuypers F, Schlegel M, Röhrs S, Heckel G, **Ulrich RG**. (2018). Abwesenheit des Rötelmaus-assoziierten *Puumalavirus* im östlichen Teil Deutschlands. Arbeitstreffen der AG „Mäuse im Forst“, 13.-14. März, Banzkow, Deutschland.

Drewes S. (2017). Reservoir-driven inhomogeneous distribution of human Puumala virus cases in Central Europe. 91. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Säugetierkunde (DGS), Vortrag des Fritz-Frank-Förderpreisträgers, 18.-21. September, Greifswald, Deutschland.

Ryll R, Heuser E, Fischer S, Schulze V, **Drewes S**, **Ulrich RG**. (2018). Hepatitis E and other wildlife-associated zoonoses. Annual meeting of the Belgian Society of Wildlife Disease, 19. Oktober, Brüssel, Belgien.

Ulrich, R.G. (2021) Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“: Gesundheitsgefahren durch Schadnager in zoologischen Gärten?“ Jahrestagung der Zootierärzte in Mecklenburg-Vorpommern, 09. September, Insel Vilm, Deutschland.

Ulrich RG. (2020). Increasing preparedness by networking: The Network „Rodent borne pathogens“. eingeladener Vortrag an Hokkaido Universität, 29. Januar, Sapporo, Japan.

Ulrich RG. (2019). Neues zu Krankheitserregern bei Nagetieren und Spitzmäusen. Eingeladener Vortrag auf der Tagung des Vereins zur Förderung ökologischer Schädlingsbekämpfung e.V., 25. Oktober, Kempen, Deutschland.

Ulrich RG. (2019). Krankheitserreger bei Feldmäusen. Vortrag auf der Tagung der Bund-Länder-AG Feldmaus, 09. Mai, Rostock, Deutschland.

Ulrich RG. (2019). Hantaviren in Deutschland - eine aktuelle Übersicht. Eingeladener Vortrag auf der Grünauer Tagung des Sächsischen Schädlingsbekämpferverbandes, 22. März, Dresden, Deutschland.



Ulrich RG. (2018). Emerging infections: Increasing preparedness by networking. Eingeladener Vortrag am Robert Koch-Institut, 19. November, Berlin, Deutschland.

Ulrich RG. (2018). Network „Rodent-borne pathogens“: Looking into the rodent reservoirs. Round table des Workshops „Rodent-borne diseases“, *Rodens et spatium*, 03.-07. September, Potsdam, Deutschland.

Ulrich RG. (2018). RoBoPub-Verbundvorhaben: Verbesserung der Öffentlichen Gesundheit durch ein besseres Verständnis der Epidemiologie nagetierübertragener Krankheiten. Retreat-Meeting des Forschungsnetzes zoonotische Infektionskrankheiten, 14.-15. Juni, Burg Warberg, Deutschland.

Ulrich RG. (2018). Nagetier-übertragene Zoonoseerreger – eine Übersicht. Workshop Nagetier-übertragene Zoonosen, 15. Mai, Berlin, Deutschland.

Ulrich RG, Drewes S. (2018). Teilvorhaben RoBoPub-TV1: Puumala-Hantavirus: geografische Verbreitung im Nagetierreservoir und Gefährdung der Bevölkerung. RoBoPub-Projektmeeting, 14. Mai, Berlin, Deutschland.

Ulrich RG. (2018). Auf Erregerjagd bei Kleinsäugern. *Arbeitstreffen der AG „Mäuse im Forst“*, 13.-14. März, Banzkow, Deutschland.

Fischer S, Jeske K, Mayer-Scholl A, Ruiz-Fons F, Imholt C, Heuser E, Teifke JP, Reil D, Jacob J, Nöckler K, Bluhm L, Breitenstein A, Fritzsche W, **Ulrich RG.** (2018). Human pathogenic *Lepostospira* in small mammals. 92. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Säugetierkunde, 17.-20. September, Bonn, Deutschland.

6.4. Posterpräsentationen

Durch das Auftreten der Coronavirus-Pandemie sind viele Konferenzen und Meetings ausgefallen.

Drewes S, Imholt C, Hesse C, Freise J, Jeske K, Triebenbacher C, Thiel J, Heckel G, Dreesman J, Jacob J, Ulrich RG. (2022). The four-year surveillance of bank voles as a reservoir for Puumala orthohantavirus in Germany. International Symposium on Zoonoses Research, 05.-07. Oktober, Berlin, Deutschland.

Drewes S, Imholt C, Hesse C, Freise J, Jeske K, Triebenbacher C, Thiel J, Heckel G, Dreesman J, Jacob J, Ulrich RG. (2022). A four-year surveillance of Puumala orthohantavirus prevalence in bank voles from Germany. Forschungsnetz Zoonotische Infektionskrankheiten Retreat, 31. Mai-02. Juni, Potsdam, Deutschland.

Drewes S, Imholt C, Hesse C, Freise J, Jeske K, Triebenbacher C, Thiel J, Heckel G, Dreesman J, Jacob J, Ulrich RG. (2022). Distribution borders of Puumala orthohantavirus in its rodent reservoir in Germany. One Health Conference Greifswald, 27.-28. April, digitales Meeting.



Abschlussbericht

2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

Drewes S, Imholt C, Hesse C, Freise J, Saathoff M, Jeske K, Triebenbacher C, Thiel J, Heckel G, Jacob J, **Ulrich RG**. (2021). Searching for the current distribution borders of Puumala orthohantavirus in its rodent reservoir in Germany. International Symposium on Zoonoses Research, 13.-15. Oktober, digitales Meeting.

Drewes S, Princk C, Mylius M, Schlinkmann KM, Saathoff M, Freise J, Tenner B, Weiss S, Esser J, Runge M, **Ulrich RG**, Dreesman J. (2019). Human Puumala orthohantavirus cases in a company of northwestern Germany. International Symposium on Zoonoses Research, 16.-18. Oktober, Berlin, Deutschland.

Drewes S, Ryll R, Röhrs S, Schlohsarczyk E, Fritzsche W, Binder F, Heckel G, **Ulrich RG**. (2019). Molecular detection of Puumala orthohantavirus: struggling with high nucleotide sequence variability. 11th International Conference on Hantaviruses, 01.-04. September, Leuven, Belgien.

Drewes S, Ulrich RG. (2018). Strengthening public health by understanding the epidemiology of rodent-borne diseases. 6. Workshop des Netzwerks „Nagetier-übertragene Pathogene“, 28.-30. November, Berlin, Deutschland.

Drewes S, Ulrich RG. (2018). Strengthening public health by understanding the epidemiology of rodent-borne diseases. National Symposium on Zoonoses Research, 17.-19. Oktober, Berlin, Deutschland.

Fischer S, **Drewes S**, Röhrs S, Schlohsarczyk E, Fritzsche W, Binder F, Heckel G, **Ulrich RG**. (2018). Überwindung der hohen Nukleotidsequenzvariabilität des *Puumala-Orthohantavirus* in der molekularen Diagnostik. 37. Jahrestagung der DVG-FG "AVID", 12.-14. September, Kloster Banz, Deutschland.

Fischer S, **Drewes S**, Röhrs S, Schlohsarczyk E, Fritzsche W, Binder F, Heckel G, **Ulrich RG**. (2018). Molecular detection of *Puumala orthohantavirus*: struggling with high nucleotide sequence variability. 17th Negative Strand RNA Virus (NSV) meeting, 17.-22. Juni, Verona, Italien.

Jeske K, **Drewes S**, Hiltbrunner M, Schnidrig G-A, Straková P, Balčiauskas L, Balčiauskienė L, Petraitytė-Burneikienė R, Heckel G, **Ulrich RG**. (2021). Multiple strains of a novel hantavirus in voles in Continental Europe. 14th European Wildlife Disease Association (EWDA) - Conference, 31. August-02. September, digitales Meeting.

Mehl C, **Drewes S**, Trimpert J, Friemel-Brüggemann G, Kunec D, Klier C, Krüger DH, Hofmann J, **Ulrich RG**. (2022). Re-emergence of Seoul orthohantavirus in pet rats, Germany, 2021. One Health Conference Greifswald, 27.-28. April, digitales Meeting.

Nippert S, Bendl E, Strakova P, Schmidt S, Imhold C, Pfaff F, Höper D, Pfeffer M, Heckel G, Jacob J, **Drewes S, Ulrich RG**. (2021). Dobrava-Belgrade orthohantavirus genotype Kurkino in striped field mice (*Apodemus agrarius*) in Germany. 30th Annual Meeting of the Society for Virology (GFV), 24.-26. März, digitales Meeting.



Abschlussbericht

2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

Princk C, Schlinkmann KM, **Drewes S**, Saathoff M, Freise J, Dreesman J. (2018). Häufung von Hantavirus-Erkrankungen in einem niedersächsischen Unternehmen im Dezember 2017 durch starken Rötelmausbefall verursacht. 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie, 26.-28. September, Bremen, Deutschland.

Schlohsarczyk E, Freise J, Ulrich RG, Schinköthe J, Sehl J, Röhrs S, **Drewes S, Ulrich RG**, Teifke JP, Herden C. (2018). First immunohistochemical characterization of target tissues of the *Puumala orthohantavirus* (PUUV) in its natural host - the bank vole (*Myodes glareolus*). National Symposium on Zoonoses Research, 17.-19. Oktober, Berlin, Deutschland.

Schmidt E, Obiegala A, Imholt C, **Drewes S**, Saathoff M, Freise J, Runge M, Jacob J, Mayer Scholl A, **Ulrich RG**, Pfeffer M. (2021). Influence of season, population and individual characteristics on the prevalence of *Leptospira* spp. in bank voles in North West Germany. International Symposium on Zoonoses Research, 13.-15. Oktober, digitales Meeting.

Schmidt E, Obiegala A, Imholt C, **Drewes S**, Saathoff M, Freise J, Runge M, Jacob J, Mayer Scholl A, **Ulrich RG**, Pfeffer M. (2021). Influence of season, population and individual characteristics on the prevalence of *Leptospira* spp. in bank voles in North West Germany. 73. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), 12.-14. September, digitales Meeting.

Ulrich RG, Jeske K, **Drewes S**, Haring V, Mehl C, Nippert S, Kaufmann D, Slowikowski P, Haider L, Linzke I. (2021). Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“ - Institut für Neue und Neuartige Tierseuchenerreger. Begehung des wissenschaftlichen Beirats, 10.-11. November, Greifswald - Insel Riems, Deutschland.

Wagner E, Peintner L, Jeske K, **Ulrich RG**, **Drewes S**, Ehrhardt C, Imholt C, Jacob J, Essbauer S. (2020). Prevalence of Puumala and Tula orthohantaviruses in Thuringia-Germany in *Microtus* spp. and *Clethrionomys glareolus*. International Symposium on Zoonoses Research, 15.-16. Oktober, digitales Meeting.



III. Erfolgskontrollbericht

1. Beitrag des Ergebnisses zu den förderpolitischen Zielen, z.B. des Förderprogramms

Der RoBoPub-Verbund und damit TV1 ist Teil des Netzwerkes „Zoonotische Infektionskrankheiten“ und liefert in einem One Health-Umfeld wesentliche Erkenntnisse zum räumlichen und zeitlichen Auftreten des PUUV. Auf der Basis dieser Erkenntnisse können entsprechende Handlungsempfehlungen für den ÖGD entwickelt und kommuniziert werden. Darüber hinaus hat das TV1 einen bedeutenden Beitrag zur Entwicklung neuer Verfahren für die *in vitro*-Analyse der Hantavirus-Wirt-Interaktion erarbeitet, die auf Hantavirusreservoir-abgeleiteten Zellen und einem PUUV-Stamm aus der Rötelmaus basiert. Die Entwicklung dieser Systeme kann zukünftig für eine verbesserte translationale Entwicklung von Therapieverfahren genutzt werden.

2. Wissenschaftlich-technisches Ergebnis des Vorhabens, erreichte Nebenergebnisse und gesammelte wesentliche Erfahrungen

Das Forschungsvorhaben führte zu einer Bestätigung der Verbreitungsgrenze des PUUV in Niedersachsen und in Thüringen, wenngleich sich der Virusnachweis im zuletzt genannten Transekt als schwieriger erwies und weitere Fangorte bzw. Fangortverlegungen nötig waren. Die Untersuchungen im Landkreis Osnabrück und im Endemiegebiet im Landkreis Coesfeld bestätigten ein langandauerndes Vorkommen des PUUV in den lokalen Rötelmauspopulationen. Eine vergleichende Untersuchung der PUUV-Prävalenz in Rötelmäusen zeigte in den Ausbruchsjahren deutlich höhere Werte als in den Nichtausbruchsjahren. Die Untersuchungen im Frühjahr 2019 und 2021 deuteten auf eine heterogene Situation der Hantavirus-Erkrankungsfälle hin – neben Landkreisen mit hohen Fallzahlen, wurden auch geringe Fallzahlen in Endemiegebieten beobachtet. Im Ausbruchsjahr wurde das erste PUUV-Isolat aus einer Rötelmaus im Landkreis Osnabrück gewonnen. Für zukünftige *in vitro*-Untersuchungen stehen daneben jetzt auch Zelllinien von Hantavirusreservoirwirten zur Verfügung. Die Erkenntnisse zur Verbreitung des PUUV sind in Risikokarten für den ÖGD eingegangen.

3. Fortschreibung des Verwertungsplanes

Die Untersuchungen des TV1 haben zu einer weiteren Vernetzung der Partner im Sinne von One Health geführt. Dadurch wird eine Weiterführung der Untersuchungen zum Vorkommen des PUUV in Rötelmauspopulationen sowie zur Darstellung von Risikokarten auch über das Laufzeitende des Vorhabens hinaus gewährleistet. Eine Verfestigung der Risikokartendarstellung wird durch das NLGA ermöglicht.



4. Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben

Die Isolation eines PUUV-Stammes in Deutschlang gelang zunächst nicht. Erst durch Einführung einer Vor-Ort-Sektion und sofortiger Überführung des Gewebematerials in die Zellkultur, konnte die Isolation erfolgreich durchgeführt werden.

5. Präsentationsmöglichkeiten für mögliche Nutzer

entfällt

6. Einhaltung der Ausgaben- und Zeitplanung

Durch die verspätete Besetzung der Postdoc-Stelle am 01.08.2020 und die mit der COVID-19-Pandemie bedingten Einschränkungen der Zahl der Arbeitsplätze im Laborbereich verzögerte sich die Bearbeitung des Projektes. Darüber hinaus trug das erhöhte Aufkommen von Rötelmäusen im Jahr 2021 (Hantavirus-Ausbruchsjahr) zu Verzögerungen in der Bearbeitung von AP-1 und AP-2 bei. Die notwendige kostenneutrale Verlängerung von TV8 um 6 Monate beeinflusste auch TV-1 (im AP4). Deshalb wurde eine dreimonatige kostenneutrale Verlängerung des Projektes ermöglicht.



Literaturverzeichnis

- Ali HS, Drewes S, Sadowska ET, Mikowska M, Groschup MH, Heckel G, Koteja P, Ulrich RG. (2014). First molecular evidence for Puumala hantavirus in Poland. *Viruses*, 6: 340-353.
- Ali HS, Drewes S, Weber de Melo V, Schlegel M, Freise J, Groschup MH, Heckel G, Ulrich RG. (2015). Complete genome of a *Puumala virus* strain from Central Europe. *Virus Genes*, 50: 292-298.
- Bendl E. (2019). Sequence evolution of the Puumala orthohantavirus NSs and the effect of amino acid substitutions on the induction of type-I interferons. Masterarbeit. *Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald*, 1-85.
- Binder F, Drewes S, Imholt C, Saathoff M, Below DA, Bendl E, Conraths FJ, Tenhaken P, Mylius M, Brockmann S, Oehme R, Freise J, Jacob J, Ulrich RG. (2020a). Heterogeneous Puumala orthohantavirus situation in endemic regions in Germany in summer 2019. *Transbound Emerg Dis*, 67: 502-509.
- Binder F, Reiche S, Roman-Sosa G, Saathoff M, Ryll R, Trimpert J, Kunec D, Höper D, Ulrich RG. (2020b). Isolation and characterization of new Puumala orthohantavirus strains from Germany. *Virus Genes*, 56: 448-460.
- Böhmer MM, Drewes S, Dreesman J, Jacob J, Triebenbacher C, Ulrich RG. (2021). Hantavirusjahr 2021 – Bayern verzeichnet einen Rekord an Erkrankungen. Bayerische Landesanstalt für Wald und Forstwirtschaft (LWF). Available at: <https://www.lwf.bayern.de/waldschutz/kleinsaeuger/279239/index.php>.
- Clement J, Vercauteren J, Verstraeten WW, Ducoffre G, Barrios JM, Vandamme AM, Maes P, Van Ranst M. (2009). Relating increasing hantavirus incidences to the changing climate: the mast connection. *Int J Health Geogr*, 8: 1.
- Dafalla M, Orłowska A, Keleş SJ, Straková P, Schlottau K, Jeske K, Hoffmann B, Wibbelt G, Smreczak M, Müller T, Freuling CM, Wang X, Rola J, Drewes S, Fereidouni S, Heckel G, Ulrich RG. (2023). Hantavirus Brno loanvirus is highly specific to the common noctule bat (*Nyctalus noctula*) and widespread in Central Europe. *Virus Genes*, 59: 323-332.
- Drewes S, Ali HS, Saxenhofer M, Rosenfeld UM, Binder F, Cuypers F, Schlegel M, Röhrs S, Heckel G, Ulrich RG. (2017a). Host-associated absence of human Puumala Virus infections in northern and eastern Germany. *Emerg Infect Dis*, 23: 83-86.
- Drewes S, Turni H, Rosenfeld UM, Obiegala A, Straková P, Imholt C, Glatthaar E, Dressel K, Pfeffer M, Jacob J, Wagner-Wiening C, Ulrich RG. (2017b). Reservoir-driven heterogeneous distribution of recorded human Puumala virus cases in South-West Germany. *Zoonoses Public Health*, 64: 381-390.
- Essbauer S, Schmidt J, Conraths FJ, Friedrich R, Koch J, Hautmann W, Pfeffer M, Wölfl R, Finke J, Dobler G, Ulrich R. (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.
- Ettinger J, Hofmann J, Enders M, Tewald F, Oehme RM, Rosenfeld UM, Ali HS, Schlegel M, Essbauer S, Osterberg A, Jacob J, Reil D, Klempa B, Ulrich RG, Krüger DH. (2012). Multiple synchronous outbreaks of Puumala virus, Germany, 2010. *Emerg Infect Dis*, 18: 1461-1464.
- Faber M, Wollny T, Schlegel M, Wanka KM, Thiel J, Frank C, Rimek D, Ulrich RG, Stark K. (2013). Puumala virus outbreak in Western Thuringia, Germany, 2010: epidemiology and strain identification. *Zoonoses Public Health*, 60: 549-554.
- Faber M, Krüger DH, Auste B, Stark K, Hofmann J, Weiss S. (2019). Molecular and epidemiological characteristics of human Puumala and Dobrava-Belgrade hantavirus infections, Germany, 2001 to 2017. *Euro Surveill*, 24.



Abschlussbericht

2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

Friedrich-Loeffler-Institut. (2019). Die aktuelle Hantavirus-Situation. <https://www.fli.de/de/aktuelles/kurznachrichten/neues-einzelansicht/die-aktuelle-hantavirus-situation/>.

Friedrich-Loeffler-Institut. (2020). Erstnachweis einer humanen Hantavirusinfektion durch eine Heimratte. <https://www.fli.de/de/presse/pressemitteilungen/presse-einzelansicht/erstnachweis-einer-humanen-hantavirusinfektion-durch-eine-heimratte/>.

Friedrich-Loeffler-Institut. (2021a). Erster molekularer Nachweis einer humanen Erkrankung durch das Tula-Hantavirus. <https://www.fli.de/de/presse/pressemitteilungen/presse-einzelansicht/erster-molekularer-nachweis-einer-humanen-erkrankung-durch-das-tula-hantavirus/>.

Friedrich-Loeffler-Institut. (2021b). Zoonoseforschungsverbund RoBoPub stellt hohe Durchseuchung mit Hantaviren bei Rötelmäusen im Landkreis Osnabrück fest. Kurznachrichten: FLI. Available at: <https://www.fli.de/de/aktuelles/kurznachrichten/neues-einzelansicht/zoonoseforschungsverbund-robopub-stellt-hohe-durchseuchung-mit-hantaviren-bei-roetelmaeusen-im-landkreis-osnabueck-fest/>.

Gerlach G, Musolf K. (2000). Fragmentation of landscape as a cause for genetic subdivision in bank voles. *Conserv Biol*, 14: 1066-1074.

Hansson L, Jędrzejewska B, Jędrzejewski W. (2000). Regional differences in dynamics of bank vole populations in Europe. *Pol J Ecol*, 48: 163-177.

Heuser E, Drewes S, Trimpert J, Kunec D, Mehl C, de Cock M, de Vries A, Klier C, Oskamp M, Tenhaken P, Hashemi F, Heinz D, Nascimento M, Boelhauve M, Petrátyé-Burnekiené R, Raafat D, Maas M, Krüger DH, Latz A, Hofmann J, Heckel G, Dreesman J, Ulrich RG. (2023). Pet rats as the likely reservoir for human Seoul orthohantavirus infection. *Viruses*, 15: 467.

Hiltbrunner M, Heckel G. (2020). Assessing Genome-Wide Diversity in European Hantaviruses through Sequence Capture from Natural Host Samples. *Viruses*, 12: 749.

Hofmann J, Heuser E, Weiss S, Tenner B, Schoppmeyer K, Esser J, Klier C, Drewes S, Ulrich RG, Krüger D. (2020). Autochthonous Ratborne Seoul Virus Infection in Woman with Acute Kidney Injury. *Emerg Infect Dis*, 26: 3096-3099.

Hofmann J, Kramer S, Herrlinger KR, Jeske K, Kuhns M, Weiss S, Ulrich RG, Krüger DH. (2021). Tula Virus as Causative Agent of Hantavirus Disease in Immunocompetent Person, Germany. *Emerg Infect Dis*, 27: 1234-1237.

Imholt C, Jacob j. (2021). Langfristige Populationsentwicklung krankheitsübertragender Nagetiere: Interaktion von Klimawandel, Landnutzung und Biodiversität. Climate Change | 55/2021, 1-88. Available at: <https://www.umweltbundesamt.de/publikationen/langfristige-populationsentwicklung>.

Jääskeläinen KM, Kaukinen P, Minskaya ES, Plyusnina A, Vapalahti O, Elliott RM, Weber F, Vaheri A, Plyusnin A. (2007). Tula and Puumala hantavirus NSs ORFs are functional and the products inhibit activation of the interferon-beta promoter. *J Med Virol*, 79: 1527-1536.

Jeske K, Hiltbrunner M, Drewes S, Ryll R, Wenk M, Špakova A, Petrátyé-Burnekiené R, Heckel G, Ulrich RG. (2019). Field vole-associated Traemmersee hantavirus from Germany represents a novel hantavirus species. *Virus Genes*, 55: 848-853.

Jeske K, Jacob J, Drewes S, Pfeffer M, Heckel G, Ulrich RG, Imholt C. (2021). Hantavirus - Leptospira coinfections in small mammals from central Germany. *Epidemiol Infect*, 149: e97.

Kallio ER, Poikonen A, Vaheri A, Vapalahti O, Henttonen H, Koskela E, Mappes T. (2006). Maternal antibodies postpone hantavirus infection and enhance individual breeding success. *Proc R Soc B*, 273: 2771-2776.

Kallio ER, Voutilainen L, Vapalahti O, Vaheri A, Henttonen H, Koskela E, Mappes T. (2007). Endemic hantavirus infection impairs the winter survival of its rodent host. *Ecology*, 88: 1911-1916.



Abschlussbericht

2. Förderphase

FKZ: 01KI2004A

- Kallio ER, Begon M, Henttonen H, Koskela E, Mappes T, Vaheri A, Vapalahti O. (2010). Hantavirus infections in fluctuating host populations: the role of maternal antibodies. *Proc Biol Sci*, 277: 3783-3791.
- Kazasidis O, Jacob J. (2023). Machine learning identifies straightforward early warning rules for human Puumala hantavirus outbreaks. *Sci Rep*, 13: 3585.
- Koschewski F, Koschewski S. (2022). Wildes Deutschland - Der Hainich - Thüringens Urwald. Norddeutscher Rundfunk (NDR). 44 min.
- Laenen L, Vergote V, Kafetzopoulou LE, Wawina TB, Vassou D, Cook JA, Hugot JP, Deboutte W, Kang HJ, Witkowski PT, Köppen-Rung P, Krüger DH, Ličková M, Stang A, Striešková L, Szemeš T, Markowski J, Hejduk J, Kafetzopoulos D, Van Ranst M, Yanagihara R, Klempa B, Maes P. (2018). A novel hantavirus of the European Mole, Bruges virus, is involved in frequent Nova virus coinfections. *Genome Biol Evol*, 10: 45-55.
- Lagerqvist N, Hagström Å, Lundahl M, Nilsson E, Juremalm M, Larsson I, Alm E, Bucht G, Ahlm C, Klingström J. (2016). Molecular Diagnosis of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Caused by Puumala Virus. *J Clin Microbiol*, 54: 1335-1339.
- Meisel H, Wolbert A, Razanskiene A, Marg A, Kazaks A, Sasnauskas K, Pauli G, Ulrich R, Krüger DH. (2006). Development of novel immunoglobulin G (IgG), IgA, and IgM enzyme immunoassays based on recombinant Puumala and Dobrava hantavirus nucleocapsid proteins. *Clin Vaccine Immunol*, 13: 1349-1357.
- Mertens M, Hofmann J, Petraitite-Burneikiene R, Ziller M, Sasnauskas K, Friedrich R, Niederstrasser O, Krüger DH, Groschup MH, Petri E, Werdermann S, Ulrich RG. (2011). Seroprevalence study in forestry workers of a non-endemic region in eastern Germany reveals infections by Tula and Dobrava-Belgrade hantaviruses. *Med Microbiol Immunol*, 200: 263-268.
- Niedersächsisches Landesgesundheitsamt. (2019). Presseinformation: Hantavirus-Jahr 2019. https://www.nlga.niedersachsen.de/startseite/aktuelles_service/presseinformation-hantavirus-177380.html.
- Niedersächsisches Landesgesundheitsamt. (2021). Hohe Durchseuchung der Rötelmäuse im Landkreis Osnabrück: 2021 ein Hantavirus-Jahr auch in Niedersachsen? Presseinformation: NLGA. Available at: <https://www.nlga.niedersachsen.de/startseite/about/pressemitteilungen/hohe-durchseuchung-der-roetelmause-im-landkreis-osnabrueck-2021-ein-hantavirus-jahr-auch-in-niedersachsen-203400.html>.
- Popugaeva E, Witkowski PT, Schlegel M, Ulrich RG, Auste B, Rang A, Krüger DH, Klempa B. (2012). Dobrava-Belgrade hantavirus from Germany shows receptor usage and innate immunity induction consistent with the pathogenicity of the virus in humans. *PLoS One*, 7: e35587.
- Princk C, Drewes S, Meyer-Schlinkmann KM, Saathoff M, Binder F, Freise J, Tenner B, Weiss S, Hofmann J, Esser J, Runge M, Jacob J, Ulrich RG, Dreesman J. (2022). Cluster of human Puumala orthohantavirus infections due to indoor exposure?-An interdisciplinary outbreak investigation. *Zoonoses Public Health*, 69: 579-586.
- Radosa L, Schlegel M, Gebauer P, Ansorge H, Heroldová M, Jánová E, Stanko M, Mošanský L, Fričová J, Pejčoch M, Suchomel J, Purchart L, Groschup MH, Krüger DH, Ulrich RG, Klempa B. (2013). Detection of shrew-borne hantavirus in Eurasian pygmy shrew (*Sorex minutus*) in Central Europe. *Infect Genet Evol*, 19: 403-410.
- Reil D, Imholz C, Eccard JA, Jacob J. (2015). Beech fructification and bank vole population dynamics - combined analyses of promoters of human Puumala Virus infections in Germany. *PLoS One*, 10: e0134124.
- Rosenfeld UM, Drewes S, Ali HS, Sadowska ET, Mikowska M, Heckel G, Koteja P, Ulrich RG. (2017). A highly divergent Puumala virus lineage in southern Poland. *Arch Virol*, 162: 1177-1185.



- Schlegel M, Radosa L, Rosenfeld UM, Schmidt S, Triebenbacher C, Löhr PW, Fuchs D, Heroldová M, Jánová E, Stanko M, Mošanský L, Fričová J, Pejčoch M, Suchomel J, Purchart L, Groschup MH, Krüger DH, Klempa B, Ulrich RG. (2012a). Broad geographical distribution and high genetic diversity of shrew-borne Seewis hantavirus in Central Europe. *Virus Genes*, 45: 48-55.
- Schlegel M, Tegshduuren E, Yoshimatsu K, Petraityte R, Sasnauskas K, Hammerschmidt B, Friedrich R, Mertens M, Groschup MH, Arai S, Endo R, Shimizu K, Koma T, Yasuda S, Ishihara C, Ulrich RG, Arikawa J, Köllner B. (2012b). Novel serological tools for detection of Thottapalayam virus, a Soricomorpha-borne hantavirus. *Arch Virol*, 157: 2179-2187.
- Schlohsarczyk E. (2023). Untersuchungen zum Tropismus von Hantaviren im natürlichen Wirt und in Tieren nach Übersprüngen. Dissertation. *Justus-Liebig-Universität Gießen*, 1-202.
- Schlohsarczyk EK, Drewes S, Koteja P, Röhrs S, Ulrich RG, Teifke JP, Herden C. (2023). Tropism of *Puumala orthohantavirus* and endoparasite coinfection in the bank vole reservoir. *Viruses*, 15: 612.
- Schmidt S, Saxenhofer M, Drewes S, Schlegel M, Wanka KM, Frank R, Klimpel S, von Blanckenhagen F, Maaz D, Herden C, Freise J, Wolf R, Stubbe M, Borkenhagen P, Ansorge H, Eccard JA, Lang J, Jourdain E, Jacob J, Marianneau P, Heckel G, Ulrich RG. (2016). High genetic structuring of Tula hantavirus. *Arch Virol*, 161: 1135-1149.
- Schmitz S, Klier C, Princk C, Meyer-Schlinkmann, Kristin., Mylius M, Dressel K, Kleele SW, Fenja., Campe A, Rissland J, Sternjakob A, Dobler G, Oehme R, Ulrich RG, Dreesman J. (2023). ÖGD-Expertise in die Forschung bringen: eine Workshop-Reihe zu vektorübertragenen und zoonotischen Erkrankungen. Das Gesundheitswesen (Thieme). [im Reviewprozess].
- Sipari S, Haapakoski M, Klemme I, Palme R, Sundell J, Ylonen H. (2016). Population sex-ratio affecting behavior and physiology of overwintering bank voles (*Myodes glareolus*). *Physiol Behav*, 159: 45-51.
- Smal CM. (1987). The diet of the Barn Owl *Tyto alba* in southern Ireland, with reference to a recently introduced prey species - the Bank Vole *Clethrionomys glareolus*. *Bird Study*, 34: 113-125.
- Straková P, Dufkova L, Širmarová J, Salát J, Bartonička T, Klempa B, Pfaff F, Höper D, Hoffmann B, Ulrich RG, Růžek D. (2017a). Novel hantavirus identified in European bat species *Nyctalus noctula*. *Infect Genet Evol*, 48: 127-130.
- Straková P, Jagdmann S, Balčiauskas L, Balčiauskienė L, Drewes S, Ulrich RG. (2017b). Puumala virus in bank voles, Lithuania. *Emerg Infect Dis*, 23: 158-160.
- Ulrich RG, 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 PW, Allgöwer R, Borkenhagen P, Schröder T, Endepols S, Heidecke T, Stodian I, Hüppop O, Hornung M, Fiedler W, Krüger F, Rühe F, Gerstengarbe F-W, Pfeffer M, Wegener W, Bemmann M, Ohlmeyer L, Wolf R, Gehrke A, Heidecke D, Stubbe M, Zoller H, Koch J, Brockmann SO, Heckel G, Essbauer SS. (2009). Hantaviren und Nagetiere in Deutschland: Das Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“. *Julius-Kühn-Archiv*, 421: 76-92.
- Ulrich RG, Essbauer SS, Krüger DH, Pfeffer M, Nöckler K. (2013). Nagetier-übertragene Zoonoseerreger in Deutschland. *Arzneimittel-, Therapie-Kritik & Medizin und Umwelt*, Folge 1: 207-232.
- Voutilainen L, Sironen T, Tonteri E, Bäck AT, Razzauti M, Karlsson M, Wahlström M, Niemimaa J, Henttonen H, Lundkvist Å. (2015). Life-long shedding of Puumala hantavirus in wild bank voles (*Myodes glareolus*). *J Gen Virol*, 96: 1238-1247.
- Weber de Melo V, Sheikh Ali H, Freise J, Kühnert D, Essbauer S, Mertens M, Wanka KM, Drewes S, Ulrich RG, Heckel G. (2015). Spatiotemporal dynamics of Puumala hantavirus associated with its rodent host, *Myodes glareolus*. *Evol Appl*, 8: 545-559.



White TA, Lundy MG, Montgomery WI, Montgomery S, Perkins SE, Lawton C, Meehan JM, Hayden TJ, Heckel G, Reid N, Searle JB. (2012). Range expansion in an invasive small mammal: influence of life-history and habitat quality. *Biol Invasions*, 14: 2203-2215.

Wójcik JM, Kawałko A, Marková S, Searle JB, Kotlík P. (2010). Phylogeographic signatures of northward post-glacial colonization from high-latitude refugia: a case study of bank voles using museum specimens. *J Zool*, 281: 249-262.

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Abschlussbericht	
3. Titel Puumala-Hantavirus: geografische Verbreitung im Nagetierreservoir und Gefährdung der Bevölkerung		
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Ulrich, Rainer G. Drewes, Stephan		5. Abschlussdatum des Vorhabens 30.09.2022
		6. Veröffentlichungsdatum
		7. Form der Publikation Abschlussbericht
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Südufer 10, 17493 Greifswald – Insel Riems		9. Ber. Nr. Durchführende Institution
		10. Förderkennzeichen 01KI2004A
		11. Seitenzahl 44
12. Fördernde Institution (Name, Adresse) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn		13. Literaturangaben 60 + 78
		14. Tabellen -
		15. Abbildungen 12
16. Zusätzliche Angaben		
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum)		
18. Kurzfassung Gesamtziel des Teilvorhabens 1 (TV1) war es, ein besseres Verständnis der gegenwärtigen geografischen Verbreitung des Puumala-Orthohantavirus (PUUV) in Deutschland und den grundeliegenden Mechanismen zu entwickeln. Die PUUV-Prävalenz wurde in Rötelmauspopulationen von Transekten in Nordrhein-Westfalen/Niedersachsen und Thüringen bestimmt. Darüber hinaus wurden weitere Fangorte an der Ausbreitungsgrenze des PUUV in Sachsen-Anhalt und Bayern beprobt. Die Prävalenzuntersuchungen zeigten in den Ausbruchsjahren für die Hoch-Endemiegebiete deutlich erhöhte Werte; dagegen waren die Prävalenzen in einigen anderen Endemiegebieten deutlich niedriger. Die Kenntnisse zu den gegenwärtigen Verbreitungsgrenzen des PUUV im Reservoirwirt wurden für die Erstellung von kleineren Risikokarten und Handlungsempfehlungen für den öffentlichen Gesundheitsdienst verwendet. Darauf basierend konnten die Bevölkerung, Risikogruppen und niedergelassene Ärzte informiert werden. Über die Kenntnisse zur gegenwärtigen Verbreitung des PUUV im Reservoirwirt hinaus, wurde geprüft, inwieweit das Virus sich weiter in den Rötelmauspopulationen ausbreitet und welche Mechanismen darauf Einfluss haben. Untersuchungen zur Gewebeverteilung des PUUV im Reservoirwirt und Sequenztypisierungen in unterschiedlichen Rötelmauslinien trugen zur Risikoeinschätzung bei.		
19. Schlagwörter Zoonosen, Hantavirus, Nagetiere, Reservoir		
20. Verlag	21. Preis	

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	2. type of document (e.g. report, publication) Final Report	
3. title Puumala hantavirus: geographic distribution in the rodent reservoir and risk of the population.		
4. author(s) (family name, first name(s)) Ulrich, Rainer G. Drewes, Stephan		5. end of project 30.09.2022
		6. publication date
		7. form of publication Final Report
8. performing organization(s) (name, address) Friedrich-Loeffler-Institut, Federal Research Institute for Animal Health, Südufer 10, 17493 Greifswald – Insel Riems		9. originator's report no.
		10. reference no. 01KI2004A
		11. no. of pages 44
12. sponsoring agency (name, address) Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn		13. no. of references 60 + 78
		14. no. of tables -
		15. no. of figures 12
16. supplementary notes		
17. presented at (title, place, date)		
18. abstract The overall objective of sub-project 1 (TV1) was to develop a better understanding of the current geographical distribution of Puumala orthohantavirus (PUUV) in Germany and the underlying mechanisms. PUUV prevalence was determined in bank vole populations from transects in North Rhine-Westphalia/Lower Saxony and Thuringia. In addition, further trapping sites at the PUUV distribution border in Saxony-Anhalt and Bavaria were sampled. The prevalence investigations showed significantly increased values for the high-endemic areas in the outbreak years; in contrast, the prevalences in some other endemic areas were significantly lower. Knowledge of the current limits of PUUV spread in the reservoir host was used to produce small-scale risk maps and recommendations for action for the public health service. Based on this, the population, risk groups and practising physicians were informed. Beyond the knowledge of the current spread of PUUV in the reservoir host, the extent to which the virus continues to spread in bank vole populations and which mechanisms have an influence on this was examined. Studies on the tissue distribution of PUUV in the reservoir host and sequence typing in different bank vole evolutionary lineages contributed to the risk assessment.		
19. keywords Zoonoses, hantavirus, rodents, reservoir		
20. publisher	21. price	