

## RNA / Bunyaviridae

### "Schmallenberg" Virus (SBV)

#### 1. Einleitung

Das "Schmallenberg" Virus (SBV), auch europäisches Orthobunyavirus genannt, ist ein 2011 neu aufgetretener Erreger einer Grippe-ähnlichen Erkrankung von Wiederkäuern (Hoffmann et al., 2012). Werden Tiere während der Trächtigkeit infiziert, kann dies mit nachfolgenden Aborten, Totgeburten und Missbildungen neu geborener Tiere einher gehen.

Schafe gelten als am Meisten betroffen, gefolgt von Ziegen und Rindern. Die Bedeutung des Virus für Wildwiederkäuer ist noch nicht geklärt, obwohl die Infektion serologisch bei verschiedenen Wildtierarten nachgewiesen werden konnte (Conraths et al., 2013).

#### 2. Besonderheiten

Viren der Familie *Bunyaviridae* werden typischerweise von Arthropoden übertragen und sind deshalb unter den **Arboviren** eingereiht.

SBV zeichnet sich durch einen ausgeprägten **Neurotropismus** aus (Varela et al., 2013). Ausserdem wird SBV auch **vertikal** auf ungeborene Foeten übertragen. Innerhalb der Familie gibt es Hunderte verschiedener Viren mit einem relativ breiten Wirtsspektrum. Sowohl Tiere als auch Pflanzen sind von Infektionen mit Bunyaviren betroffen. Glücklicherweise gibt es bislang keine Hinweise darauf, dass das Schmallenberg Virus beim Menschen eine Krankheit verursachen könnte.

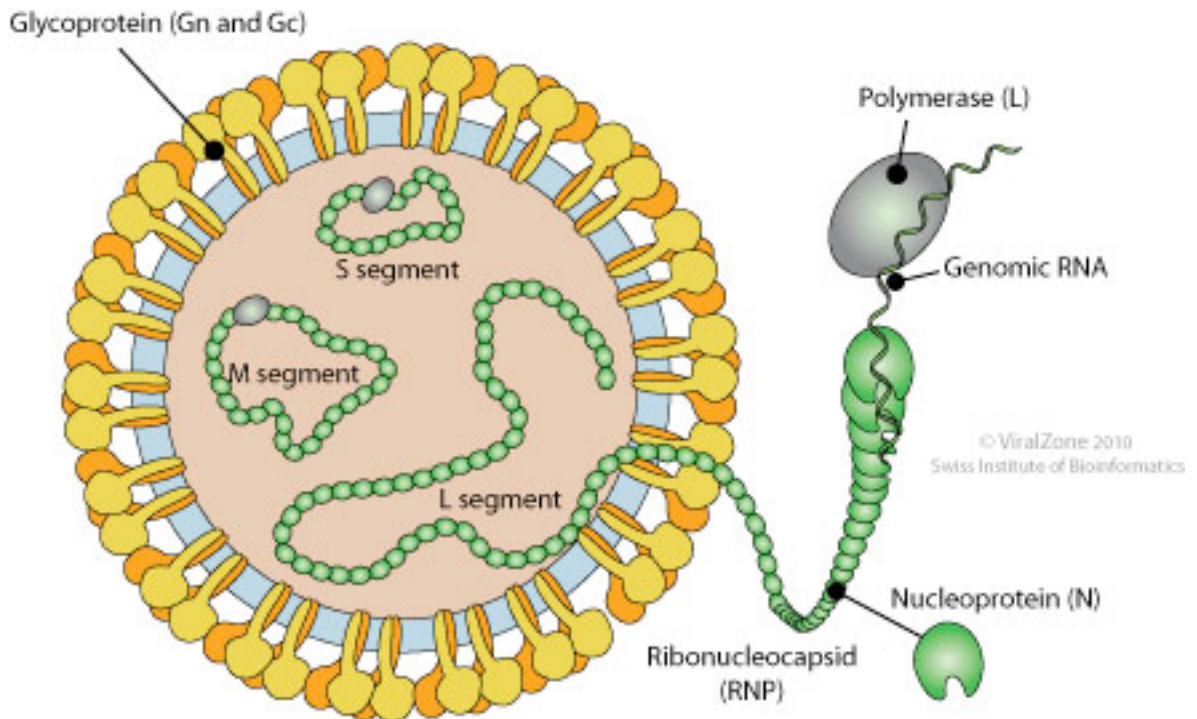
#### 3. Geschichte

Ab Sommer 2011 häuften sich die Berichte deutscher Bauern (Nordrhein-Westfalen; nahe der Grenze zu den Niederlanden) bezüglich einer ungewöhnlich hohen Frequenz von fieberhaften Erkrankungen bei Kühen, die mit Fressunlust und Milchrückgang gepaart waren (Hoffmann et al., 2012). Im Spätherbst begannen sich dann auch Berichte über Aborte und Totgeburten bei denselben Tieren sowie kongenitale Missbildungen der Neugeborenen zu häufen. Mitarbeiter des Friedrich-Löffler Instituts (FLI) konnten im Blut eines erkrankten Tieres dann ein Bunyavirus nachweisen, dem sie, nach dem Ort des ersten bekannten Falles, den Namen "Schmallenberg" Virus gaben. In der Folge wurde das Virus sowie dessen Krankheitsproblematik rasch auch im restlichen Europa festgestellt, inklusive in der Schweiz (Juli 2012) und in Österreich (September 2012). Während zunächst die meisten Fälle von SBV bei Schafen festgestellt wurden, nahm die Inzidenz bei dieser Tierart ab Mitte Februar 2012 ab, während sie gleichzeitig bei Rindern anstieg.

#### 4. Verbreitung

Die Verbreitung von SBF umfasst ganz Europa, inklusive Grossbritannien, Skandinavien und Südeuropa. Der Ursprungsort der SBV Epidemie wird in der gleichen Gegend (Grenzregion zwischen Belgien, Deutschland und den Niederlanden) vermutet, wo 2006 bereits der Seuchenzug des Blauzungenvirus (Serotyp 8) seinen Anfang genommen hatte (Hoffmann et al., 2012). Retrospektive serologische Untersuchungen ergaben, dass SBV vor 2011 in jener Gegend nicht vorgekommen war (Conraths et al., 2013). Die Minimalliste mit den Ländern, aus denen SBV-Ausbrüche gemeldet wurden umfasst: Deutschland, Niederlande, Belgien, Luxemburg, England, Schottland, Irland,

Frankreich, Spanien, Italien, Schweiz, Österreich, Dänemark, Finnland, Schweden, Polen sowie die Türkei.

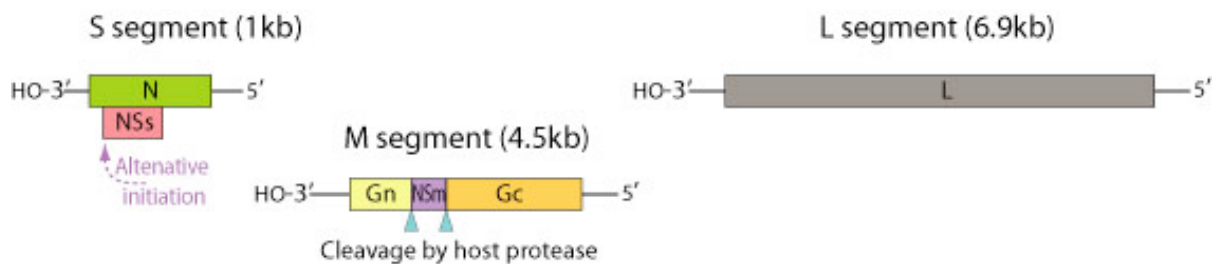


**Abbildung 1:** Schematische Darstellung eines Bunyavirus. Die wichtigsten Strukturkomponenten sind bezeichnet. Im Schema erscheinen die einzelnen Segmente als zirkuläre Moleküle, was in Wirklichkeit aber nicht vollständig zutrifft: Die Enden der einzelnen Segmente sind zwar über Wasserstoffbrücken, nicht aber durch kovalente Bindungen, miteinander verbunden. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von ViralZone: [www.expasy.org/viralzone](http://www.expasy.org/viralzone); Swiss Institute of Bioinformatics.

## 5. Erreger

SBV ist ein Mitglied der sogenannten Simbu Serogruppe der Orthobunyaviren. Formell ist es in die Familie *Bunyaviridae* und das Genus *Orthobunyavirus* eingeteilt.

Das Virion ist kugelig geformt, behüllt und weist einen Durchmesser von 80-120 nm auf. Das Genom besteht aus einer einzelsträngigen, negativ-polaren RNA (-ssRNA), die in drei Segmente unterteilt ist. Das kleinste Segment S (ca. 1'000 Basen) kodiert für das Nucleoprotein (N) sowie ein Nicht-Strukturprotein (NS<sub>S</sub>), welches durch alternative Translations-Initiation von derselben Vorlage translatiert wird. Das Mittel-grosse Segment M (ca. 4'500 Basen) kodiert für das Glykoprotein G, aus welchem durch proteolytische Spaltung die beiden Hüllproteine Gn und Gc sowie ein weiteres Nicht-Strukturprotein (NS<sub>M</sub>) entstehen. Das grösste Segment L (ca. 6'900 Basen) kodiert für die RNA-abhängige RNA-Polymerase L.



**Abbildung 2:** Genom eines Bunyavirus mit Angabe der Segmentbezeichnung und -grösse sowie der darin kodierten Genprodukte. Weitere Details im Text. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von ViralZone: [www.expasy.org/viralzone](http://www.expasy.org/viralzone); Swiss Institute of Bioinformatics.

## 6. Virusvermehrung und Genexpression

Bunyaviren binden via Dimere des Gn-Gc Glykoproteins an zelluläre Rezeptoren und werden durch endozytotische Vorgänge aufgenommen. Die Virusmembran fusioniert dann mit der Membran des Transportvesikels, sodass die genomischen RNA Segmente ins Zytoplasma entlassen werden. Dort beginnt die Polymerase L mit der Transkription, indem sie zunächst an eine Promoter-Region der genomischen RNA bindet und die einzelnen Segmente zu nicht-polyadenylierter mRNA abschreibt. Diese mRNAs werden durch L während des Abschreibevorgangs mit einer *cap*-Struktur versehen, sodass sie von den zellulären Ribosomen als translatierbare Moleküle wahrgenommen werden. Die Genom-Replikation und Enkapsidierung der neu gebildeten Segmente findet im Zytoplasma in sogenannten "viral factories" statt. Die so gebildeten Nukleokapside migrieren anschliessend zu den Golgi-Membranen, wo mittlerweile ebenfalls die Glykoproteine hin gekommen sind. Die Virushülle bildet sich durch Budding ins Lumen des Golgi Apparates. Fertige Viruspartikel werden in Vesikeln an die Zelloberfläche transportiert und frei gelassen.

## 7. Epidemiologie

Gemäss bisheriger Analysen geschah die grösste Anzahl der Neuinfektionen genau in jenem Zeitraum, der vorher typisch für die Vektor-basierte Übertragung des Blauzungenvirus bekannt gewesen war. Aufgrund dieser Beobachtung sowie der Zugehörigkeit des SBV zur Simbu Serogruppe der Bunyaviren geht man davon aus, dass SBV in erster Linie durch Stechmücken übertragen wird. Tatsächlich konnte SBV in Stechmücken (*Culicoides* spp.) dokumentiert werden, während bislang eine direkte Übertragung des SBV mittels Tierkontakt nicht belegt werden konnte. Selbst die experimentelle oro-nasale Inokulation von Versuchskälbern mit SBV war nicht erfolgreich (Conraths et al., 2013). Hingegen gilt die vertikale Übertragung von infizierten Muttertieren auf ihre ungeborenen Foeten als gesichert. Im Gefolge der Neuinfektion trächtiger Tiere wird eine transplazentare Übertragung zwischen der vierten und der sechsten Trächtigswoche der Schafe bzw. zwischen 70. und 150. Trächtigkeitstag der Rinder verantwortlich gemacht für das Auftreten der beobachteten Missbildungen bei Neugeborenen.

## 8. Desinfektion

Genaue Angaben liegen noch nicht vor, aber aufgrund von Analogieschlüssen zur Blauzungenerkrankung kann man davon ausgehen, dass die Desinfektion eine untergeordnete Rolle spielt. Allenfalls sollten Detergens-haltige Mittel genügen.

## 9. Pathogenese

Die Inkubationszeit sowie Details der Pathogenese sind noch nicht bekannt. Allerdings steht fest, dass SBV über eine ausgeprägte **Neurotropie** verfügt und sich zudem **neuropathogen** äussert, indem es die infizierten Neuronen des Gehirns und des Rückenmarks via eine vakuolisierende Nekrose mit entzündlichen Begleitsymptomen dem Untergang zuführt (Varela et al., 2013). Die bei den Foeten beobachteten Missbildungen sind im Zusammenhang mit diesen ZNS-Läsionen zu erklären. Bei der Infektion überwindet SBV die Abwehrreaktionen des nativen Immunsystems, indem es die Synthese von Typ I Interferon hemmt (Funktion des NSs Proteins). Es ist noch ungeklärt auf welchen Wegen das Virus ins ZNS gelangt und welche Faktoren zur anhaltenden Virämie beitragen. Gemäss bisheriger Erfahrung ist eine nachweisbare Virämie nur von relativ kurzer Dauer (maximal 5 Tage), was sich negativ auf die Diagnostizierbarkeit der Infektion am lebenden Tier auswirkt. Diese Beobachtung widerspricht eigentlich auch ein bisschen der Theorie, dass SBV besonders effizient durch Vektoren übertragen wird.

## 10. Klinik

Die Infektion kann klinisch oder subklinisch verlaufen. In der Anfangsphase der Epidemie beobachtete man in erster Linie einen Rückgang der Milchproduktion, allenfalls verbunden mit Fieber, Appetitlosigkeit, einer generellen Malaise sowie Diarrhöe. Meist erholen sich die betroffenen Tiere innerhalb von einer bis zwei Wochen wieder von der Krankheit. Unterdessen werden die subklinischen Fälle immer häufiger.

**Transplazentare Infektion.** Wird das Virus vom Muttertier auf den Foeten übertragen, so hängt dessen Schicksal stark vom Zeitpunkt der Übertragung ab. So kann es zum unbemerkten Fruchtabgang kommen oder zum Abort oder zur Geburt missgebildeter, lebensunfähiger Neugeborener. Im ersten Fall wäre klinisch eine Unfruchtbarkeit zu bemerken durch Erhöhung der Return-rate nach erfolgter Begattung oder künstlicher Bsamung. Zu den typischen SBV-assoziierten Missbildungen zählen: Arthrogryposis, Torticollis, Brachygnathia inferior, Hydranenzephalopathie und cerebelläre Hypoplasie (Conraths et al., 2013). Versteifte Verkrümmungen von Wirbelsäule und Gliedmassen bei den Foeten können zu erheblichen Störungen des Geburtsvorgangs führen.

Video der Tierärztlichen Hochschule Hannover zur Klinik von SBV: <http://www.animal-health-online.de/gross/2012/02/01/tiho-hannover-videopodcast-zum-schmallenberg-virus/20036/>

## 11. Immunreaktion

Infizierte Tiere entwickeln innerhalb von 12 bis 14 Tagen nachweisbare Antikörper gegen SBV. Dies geht mit grosser Wahrscheinlichkeit einher mit einer belastbaren Immunität, da Muttertiere von missgebildeten Foeten nach einer erneuten Trächtigkeit erfahrungsgemäss dann normale Jungtiere zur Welt bringen. Man weiss jedoch noch nicht, wie lange diese Immunität anhält. Je nach Zeitpunkt der transplazentaren Infektion können betroffene Foeten auch schon Antikörper gegen SBV bilden (Präkolostrale Ak: wichtig für die Diagnose).

## 12. Prophylaxe

Impfstoffe sind in Entwicklung, stehen aber noch nicht zur Verfügung.

### 13. Diagnose

Beim Auftreten von Missbildungen bei neugeborenen Wiederkäuern sowie bei unspezifischen Fruchtbarkeitsstörungen an SBV denken.

### 14. Labordiagnose

Das Virus kann auf vielen Zellkulturen für die weitere Analyse angezüchtet werden. Schneller und direkter Virusnachweis mittels Reverse-Transkription-PCR (RT-PCR). Für den Antikörpernachweis sind verschiedene Tests beschrieben, inklusive Serumneutralisationstest (SNT), indirekte Immunfluoreszenz, ELISA (Breard et al., 2013). Sowohl indirekte wie kompetitive ELISA-Formate sind kommerziell erhältlich.

### 15. Differentialdiagnose

**Andere Viren:** Bovine Virus-Diarrhoe (BVDV), Border Disease (BDV), Blauzungenkrankheit (BTV), Maul- und Klauenseuche (MKSV), Rift Valley Fieber Virus (Genus Phlebovirus der *Bunyaviridae*). Infektionen durch **bakterielle Aborterreger** sowie Ernährungs- und Stoffwechsel-bedingte Ursachen müssen ebenfalls in Betracht gezogen werden.

### 16. Bei Verdacht

Die Einsendung von Untersuchungsmaterial grundsätzlich mit dem Labor absprechen.

**Deutschland:** Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Südufer 10, 17493 Greifswald-Insel Riems. Telefon: +49 38351 7–10.

**Österreich:** Österreichische Agentur für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (AGES), Institut für veterinärmedizinische Untersuchungen, Mödling, Telefon: +43 (0)50555-38100.

**Schweiz:** Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI), Telefon: +41 31 848 9211.

### 17. Untersuchungsmaterial

Abortierte Foeten oder deren Organe, insbesondere Grosshirn und Kleinhirn. In zweiter Priorität können auch Milz und Blut sowie Amnionsflüssigkeit für die Untersuchung eingeschickt werden. Blutproben der abortierten Foeten sind sehr wichtig, erstens für die Untersuchung auf präkolostrale Antikörper, zweitens auch für den Virusnachweis mittels RT-PCR. Blutproben von postnatal angesteckten Tieren sind hingegen infolge der relativ kurzen Virämie eher ungeeignet.

### 18. Therapie

Nicht verfügbar.

### 19. Staatliche Massnahmen

Da die Langzeitbedeutung von SBV bisher noch relativ unklar ist, wurden in Österreich und der Schweiz bislang noch keine verbindlichen staatlichen Massnahmen angeordnet. Deutschland hingegen führte im März 2012 eine amtliche Meldepflicht ein.

## 20. Literatur

- Breard, E., Lara, E., Comtet, L., Viarouge, C., Doceul, V., Desprat, A., Vitour, D., Pozzi, N., Cay, A.B., De Regge, N., Pourquier, P., Schirrneier, H., Hoffmann, B., Beer, M., Sailleau, C., Zientara, S., 2013, Validation of a commercially available indirect ELISA using a nucleocapside recombinant protein for detection of Schmallenberg virus antibodies. *PLoS One* 8, e53446.
- Conraths, F.J., Peters, M., Beer, M., 2013, Schmallenberg virus, a novel orthobunyavirus infection in ruminants in Europe: potential global impact and preventive measures. *N Z Vet J* 61, 63-67.
- Hoffmann, B., Scheuch, M., Hoper, D., Jungblut, R., Holsteg, M., Schirrneier, H., Eschbaumer, M., Goller, K.V., Wernike, K., Fischer, M., Breithaupt, A., Mettenleiter, T.C., Beer, M., 2012, Novel orthobunyavirus in Cattle, Europe, 2011. *Emerg Infect Dis* 18, 469-472.
- Varela, M., Schnettler, E., Caporale, M., Murgia, C., Barry, G., McFarlane, M., McGregor, E., Piras, I.M., Shaw, A., Lamm, C., Janowicz, A., Beer, M., Glass, M., Herder, V., Hahn, K., Baumgartner, W., Kohl, A., Palmarini, M., 2013, Schmallenberg virus pathogenesis, tropism and interaction with the innate immune system of the host. *PLoS Pathog* 9, e1003133.