

RNA / Peribunyaviridae

Schmallenberg Virus (SBV)

1.1 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 neugeborener 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).

1.2 Besonderheiten

Viren der Familie *Peribunyaviridae* werden typischerweise von Arthropoden übertragen und sind deshalb unter den **Arboviren** eingereiht. SBV wird **vertikal** auf ungeborene Foeten übertragen und zeichnet sich durch einen ausgeprägten **Neurotropismus** aus (Varela et al., 2013). Innerhalb der Familie gibt es Hunderte verschiedener Viren mit einem relativ breiten Wirtsspektrum. Sowohl Tiere als auch Pflanzen sind von Infektionen mit Peribunyaviren betroffen. Glücklicherweise gibt es bislang keine Hinweise darauf, dass das SBV beim Menschen eine Krankheit verursachen könnte.

1.3 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 Orthobunyavirus 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 der Schweiz (Juli 2012) und 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 und stieg gleichzeitig bei Rindern an.

1.4 Verbreitung

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.

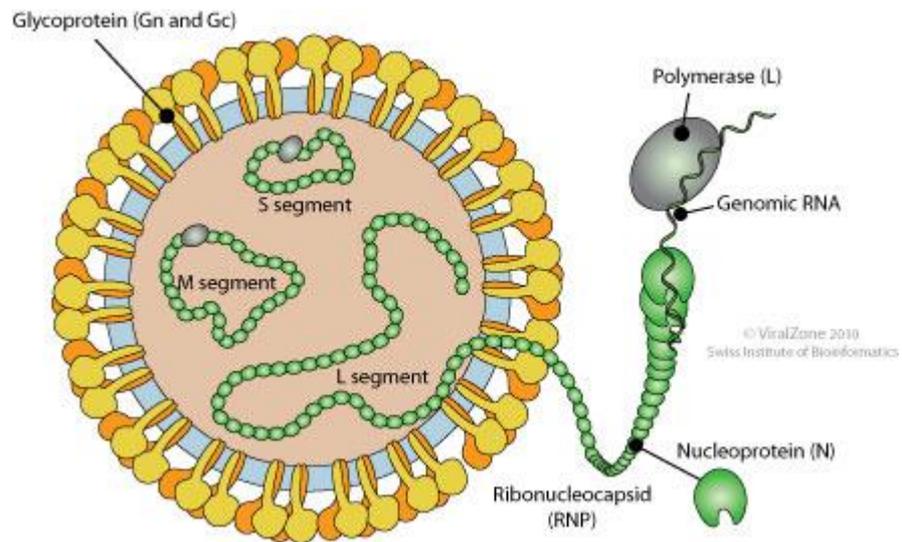


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines Peribunyavirus. Die wichtigsten Strukturkomponenten sind bezeichnet. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von ViralZone: www.expasy.org/viralzone; Swiss Institute of Bioinformatics.

1.5 Erreger

SBV ist ein Mitglied der sogenannten Simbu Serogruppe der Orthobunyaviren. Formell ist es in die Familie *Peribunyaviridae* und das Genus *Orthobunyavirus* eingeteilt. Das Virion ist kugelig geformt, behüllt und weist einen Durchmesser von 80 – 120nm 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 (NSs), 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_M) entstehen. Das grösste Segment L (ca. 6'900 Basen) kodiert für die RNA-abhängige RNA-Polymerase L.

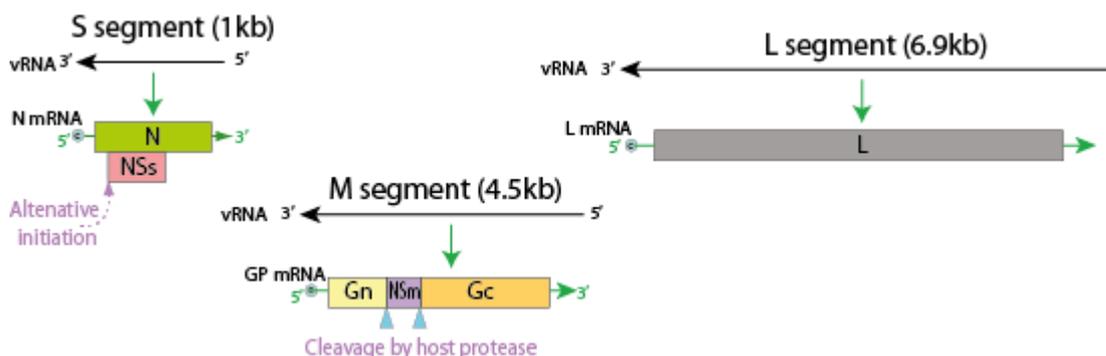


Abbildung 2: Genom eines Orthobunyavirus mit Angabe der Segmentbezeichnung und -grösse sowie der darin kodierten Genprodukte. Weitere Details im Text. Abdruck mit freundlicher Genehmigung von ViralZone: www.expasy.org/viralzone; Swiss Institute of Bioinformatics.

1.6 Virusvermehrung und Genexpression

Peribunyaviren 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 auch 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 hingekommen sind. Die Virushülle bildet sich durch Budding ins Lumen des Golgi-Apparates. Fertige Viruspartikel werden in Vesikeln an die Zelloberfläche transportiert und frei gelassen.

1.7 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 Orthobunyaviren 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 selbst bei experimentellem Tierkontakt nicht belegt werden konnte (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 Trächtigungswoche der Schafe bzw. zwischen 70. und 150. Trächtigkeitstag der Rinder verantwortlich gemacht für das Auftreten der beobachteten Missbildungen bei Neugeborenen.

1.8 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 detergenshaltige Mittel genügen.

1.9 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). Dabei überwindet es 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 kurzer Dauer (maximal 5 Tage), was sich negativ auf die Diagnostizierbarkeit der Infektion am lebenden Tier auswirkt.

1.10 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 Diarrhö. 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, 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 Befruchtung. 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.

1.11 Immunreaktion

Infizierte Tiere entwickeln innerhalb von zwei Wochen nachweisbare Antikörper gegen SBV. Dies geht mit grosser Wahrscheinlichkeit mit einer belastbaren Immunität einher, da Muttertiere von missgebildeten Foeten nach einer erneuten Trächtigkeit normale Jungtiere zur Welt bringen. Die Infektion induziert eine solide Immunität, die bei Schafen und Rindern mindestens vier bzw. sechs Jahre anhält (Endalew et al., 2019). Je nach Zeitpunkt der transplazentaren Infektion können betroffene Foeten auch schon Antikörper gegen SBV bilden (präkolostrale Antikörper).

1.12 Prophylaxe

Drei inaktivierte Impfstoffe sind in Europa kommerziell erhältlich. Sie verhindern eine Virämie und klinische Symptome, inklusive der foetalen Missbildungen bei Schafen und Rindern (Wernike und Beer, 2020).

1.13 Diagnose

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

1.14 Labordiagnose

Das Virus kann auf vielen Zellkulturen für die weitere Analyse angezüchtet werden. Schneller ist der direkte Virusnachweis mittels Reverse-Transkription-PCR (RT-PCR). Für den Antikörpernachweis sind verschiedene Tests beschrieben, inklusive Serumneutralisationstest (SNT), ELISA, indirekte Immunfluoreszenz.

1.15 Differentialdiagnose

Siehe BTV

1.16 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.

1.17 Untersuchungsmaterial

Abortierte Foeten: Grosshirn, Hirnstamm, Rückenmark, Blut, Plazentaflüssigkeit, Nabelschnur. 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 kurzen Virämie eher ungeeignet.

1.18 Therapie

Nicht verfügbar

1.19 Staatliche Massnahmen

Da die Langzeitbedeutung von SBV bisher noch unklar ist, wurden in der Schweiz bislang noch keine verbindlichen staatlichen Massnahmen angeordnet.

1.20 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., Schirrmeier, 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.
- Endalew, A.D., Faburay, B., Wilson, W.C., Richt, J.A., 2019, Schmallenberg disease – a newly emerged Culicoides-borne viral disease of ruminants. *Viruses* 11, 1065.
- Hoffmann, B., Scheuch, M., Hoper, D., Jungblut, R., Holsteg, M., Schirrmeier, 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.
- Wernike, K., Beer, M., 2020, Schmallenberg Virus: To vaccinate, or not to vaccinate? *Vaccines* 8, 287.