

Selten, aber tödlich: Bornavirus-Enzephalitis

Das Borna Disease Virus-1 ist seit 2018 als seltener Erreger von fulminanten, meist letal verlaufenden Enzephalitiden beschrieben, mit einem Schwerpunkt in Bayern. Da die Erkrankung beim Menschen noch weitgehend unbekannt ist, wird die Diagnostik vermutlich zu selten angestrebt und Fälle bleiben undiagnostiziert.

Hintergrund

Bereits seit mehr als 250 Jahren ist die Bornasche Krankheit bei Säugetieren mit dem klinischen Bild einer schweren Enzephalitis bekannt. Im Jahr 2018 wurde ihr Erreger – das „Borna disease virus-1“ (BoDV-1) aus der Familie der „Bornaviridae“ – erstmals als Auslöser schwerer Enzephalitiden beim Menschen identifiziert [1, 2].

Zunächst wurde BoDV-1 bei einem Cluster von drei Organempfängern mit Enzephalitis nachgewiesen, die Organe desselben Spenders erhalten hatten [3]. Seitdem wurden weitere BoDV-1-bedingte Enzephalitiden diagnostiziert, ohne Zusammenhang mit einer Organtransplantation, darunter auch retrospektiv nachgewiesene Fälle [3–14]. Aktuell (Stand Juli 2022) liegt die Anzahl publizierter und/oder dem Robert Koch-Institut (RKI) gemeldeter Fälle von Enzephalitiden mit Direktnachweis von BoDV-1 bei über 40 (Erkrankungsjahre 1992–2022).

Das zurzeit bekannte Virusreservoir von BoDV-1 ist die Feldspitzmaus („*Crocidura leucodon*“) [15, 16, 17] (Abbildung 1A). Sie scheidet das Virus über Kot, Urin, Speichel oder die Haut aus, ohne selbst zu erkranken [18, 19]. Als Fehlwirte sind besonders Pferde, Schafe, Alpakas und selten andere Tierarten sowie der Mensch empfänglich und erkranken mit schweren neurologischen Symptomen [20–26]. Bei Fehlwirten bleibt das Virus fast ausschließlich auf das Nervensystem beschränkt, weshalb sie es nach aktuellem Kenntnisstand auf natürlichem Weg nicht ausscheiden.



Die Feldspitzmaus (*Crocidura leucodon* – Abbildung 1A) gehört zu den Insektenfressern, erreicht eine Körperlänge von 6 bis 8 cm und ist in Bayern weit verbreitet. Sie lässt sich morphologisch sehr gut von Wühlmäusen, zum Beispiel der Rötelmaus (*Clethrionomys glareolus* – Abbildung 1B) und echten Mäusen, wie der Gelbhalsmaus (*Apodemus flavicollis* – Abbildung 1C) unterscheiden. Die Unterscheidung von anderen Spitzmäusen der Gattung *Crocidura* (zum Beispiel Haus- oder Gartenspitzmaus) ist für Laien hingegen fast unmöglich. Die Abbildungen wurden freundlicher Weise von Dr. Henning Vierhaus und Ulrike M. Rosenfeld zur Verfügung gestellt.

Epidemiologie

Jährlich werden dem RKI nur zwei bis sieben akute BoDV-1-Enzephalitiden gemeldet, die Erkrankung ist insgesamt sehr selten. Ein Großteil der Fälle tritt in Bayern auf (Abbildung 2). Neben Bayern umfassen die Endemiegebiete – definiert vor allem durch das Vorkommen der Infektion bei Tieren – vorwiegend die östliche Hälfte Deutschlands sowie Teile der Schweiz, Liechtensteins und Österreichs [1, 7]. Beim Auftreten von BoDV-1-Enzephalitiden außerhalb der bekannten Endemiegebiete sollte eine Infektion in einem Endemiegebiet in Betracht gezogen werden. Ferner ist möglich, dass Endemiegebiete nicht vollständig bekannt sind. BoDV-1-Infektionen treten in allen Altersstufen auf, wobei sehr junge Kinder unter sechs Jahren bisher nicht unter den bekannten

Fällen zu finden sind. Bei der Mehrzahl der Fälle ist keine Beeinträchtigung des Immunsystems bekannt. Männliche und weibliche Personen waren etwa in gleichem Maße von BoDV-1-Infektionen betroffen. Alle bisher bekannten natürlich infizierten Personen wohnten in sehr ländlichen Regionen. Wegen der hohen Übereinstimmung von BoDV-1-Sequenzen bei Patientinnen und Patienten mit jenen von Reservoir- und Fehlwirten in der jeweiligen Region, ist davon auszugehen, dass sich die meisten Patienten nahe ihres Wohnortes infizierten [7].

Bei allen bekannten Fällen trat im Verlauf eine Enzephalitis auf. Mehrere wissenschaftliche Studien ergaben keinen Anhalt für asymptomatische oder oligosymptomatische Verläufe [5, 27]. Für die kontrovers diskutierte Assoziation von BoDV-1

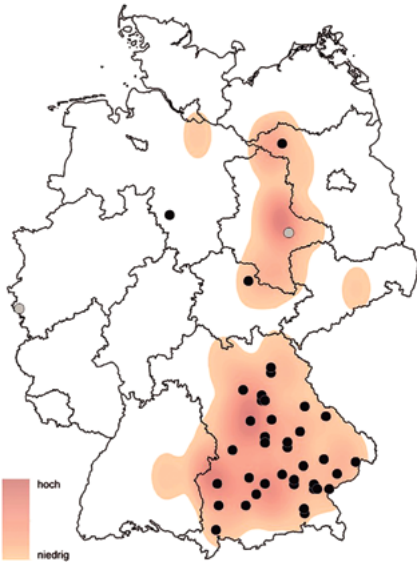
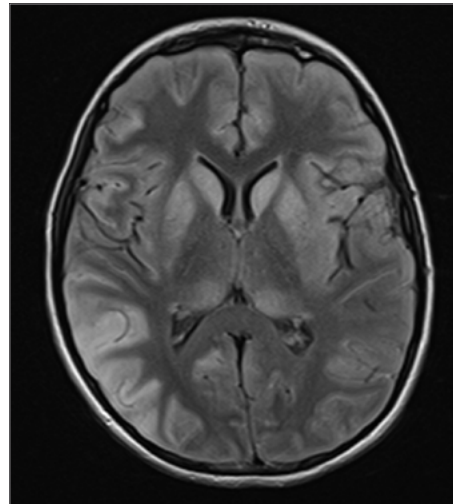


Abbildung 2: Gemeldete und publizierte humane BoDV-1-Infektionen mit bekanntem Wohnsitz (n = 42, 1992-2022; Stand: Juli 2022, Lokalisation nach Landkreis des Wohnorts). Fälle mit direktem Erregernachweis (schwarze Kreise) sind aus Bayern, Brandenburg, Thüringen und Niedersachsen beschrieben. Zudem gibt es je einen wahrscheinlichen, serologisch bestätigten Fall mit der entsprechenden Klinik der Enzephalitis aus Nordrhein-Westfalen und Sachsen-Anhalt (graue Kreise). Die drei iatrogen infizierten Fälle des Transplantationsclusters sind nicht dargestellt. Die orange schattierten Flächen markieren das bisher bekannte Endemiegebiet basierend auf Sequenz-validierten BoDV-1-Infektionen bei Spitzmäusen, Haussäugetieren und Menschen.

mit psychiatrischen Erkrankungen existieren keine belastbaren Daten [28].

Übertragungswege

Bisher ist unklar, wie das Virus vom Reservoirwirt auf den Menschen und andere Fehlwirte übertragen wird. Neben einer Übertragung durch direkten Kontakt zu Feldspitzmäusen ist eine indirekte Infektion durch virushaltige Ausscheidungen der Feldspitzmaus denkbar. So ist das Einatmen kontaminierten Staubs als Übertragungsweg vorstellbar. Auch könnte BoDV-1 über verunreinigte Lebensmittel oder Wasser aufgenommen werden oder durch Kontakt kontaminierter Erde mit Schleimhäuten. Ebenfalls könnte eine Übertragung über Haustiere erfolgen, die als passive „Bindeglieder“

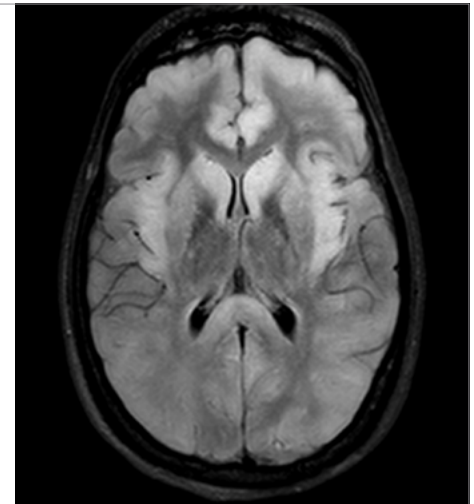


Patient 1

Bildquelle: Institut für Neuroradiologie, medbo-Bezirksklinikum, Regensburg

Kranielle MRT (axiale FLAIR) 21 Tage nach Symptombeginn.

Symmetrische Signalanhebungen insulär, Caput nuclei caudati und Thalamus sowie bifrontal und rechts parietal.



Patient 2

Bildquelle: Abteilung für Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Kranielle MRT (axiale FLAIR) 35 Tage nach Symptombeginn.

Symmetrische Signalanhebungen insulär, Caput nuclei caudati, in den Basalganglien, hinterer Balken sowie bifrontal und parietal.

Abbildung 3: MRT-Aufnahme von zwei Patienten mit BoDV-1-Enzephalitis. Charakteristisch sind die T2-hyperintensen Veränderungen v. a. der Stammganglien und in der Inselregion.

fungieren (zum Beispiel Katzen, die noch infektiöse Geweberückstände gefangener Spitzmäuse an Maul oder Pfoten aufweisen könnten) [7]. Bei keinem der bekannten Fehlwirte wurde bisher eine Erreger-Ausscheidung oder Weiterverbreitung nachgewiesen. Die BoDV-1-Übertragung von Mensch zu Mensch über transplantierte Organe stellt schon aufgrund der Seltenheit der Infektion einen extrem ungewöhnlichen Übertragungsweg dar.

Klinische Symptomatik

Das klinische Bild der BoDV-1-Enzephalitis ist anhand der bisherigen Fälle beschrieben [3-14]. Es wird angenommen, dass die Inkubationszeit – ähnlich wie bei Haussäugetieren – einen

Zeitraum von wenigen Wochen bis einigen Monaten umfasst [7]. Bei den (immunsupprimierten) Organempfängern des Transplantationsclusters betrug die Inkubationszeit etwa drei Monate.

Bei den bekannten Fällen war der Krankheitsbeginn zumeist durch eine kurze Phase mit unspezifischer, grippaler Symptomatik gekennzeichnet [6-8]. Bei einigen wenigen Krankheitsfällen zeigten sich initial Symptome einer Beteiligung des peripheren Nervensystems, die zunächst zur Verdachtsdiagnose eines Guillain-Barré- oder Miller-Fisher-Syndroms oder einer Autoimmunenzephalitis führten [10, 12]. Im weiteren kurzen Verlauf entwickelten alle Patienten eine fulminante, über wenige Wochen rasch progrediente

Enzephalitis mit verschiedenen neurologischen Symptomen (darunter epileptische Anfälle, Ataxie, Myoklonien, Paresen, Halluzinationen), Bewusstseinsstörung bis hin zum tiefen Koma mit Ausfall der Hirnstammreflexe und schließlich in den meisten Fällen Tod [5, 8–11, 13, 14].

Labor und Bildgebung

Der Liquor zeigte bei Erstvorstellung meist ein unauffälliges oder unspezifisches Bild; eine Zellzahl-erhöhung fehlte zum Teil sowohl in der Frühphase, aber auch über den gesamten Krankheitsverlauf. Im Verlauf zeigten sich eine mäßige Pleozytose, eine ausgeprägte Blut-Liquor-Schrankenstörung mit intrathekalen Immunglobulin-Synthese sowie einer Laktaterhöhung [8, 29]; ein auch im Verlauf vollständig unauffälliger Liquor scheint ungewöhnlich.

Bildmorphologisch zeigten BoDV-1-Erkrankte sowohl im frühen als auch im späten Krankheitsstadium ein charakteristisches Muster im MRT, teilweise blieb es allerdings auch in der schweren Krankheitsphase noch lange unauffällig. Typische Veränderungen waren symmetrische T2-Hyperintensitäten des Caput nuclei caudati, der Inselregion und des limbischen Systems häufig mit Aussparung des Okzipitallappens und des Kleinhirns (vgl. Abbildung 3) [11]. Neuropathologisch war eine nicht eitrige sklerosierende Panenzephalomyelitis typisch [10], die durch diffuse parenchymatöse lymphohistiozytäre Infiltration sowie starke Mikroglia- und Astrozytenaktivierung gekennzeichnet war [10, 14].

Diagnostik

Neben der Bildgebung und dem klinischen Bild einer schweren Enzephalitis ist die Untermauerung der Verdachtsdiagnose intra vitam serologisch aus Serum und/oder Liquor durch den Antikörnernachweis und den Anstieg der Antikörpertiter im Verlauf mittels Immunfluoreszenz-Antikörpertest, Immunoblot oder ELISA möglich. Aufgrund der Gefahr falsch positiver serologischer Befunde bedarf der Antikörnernachweis einer Bestätigung durch den direkten Virusnachweis [5]. Der Nachweis viraler RNA im Liquor mittels quantitativer Reverse-Transkription-Polymerase-Kettenreaktion (RT-qPCR) gelingt aufgrund der niedrigen RNA-Konzentrationen jedoch nicht in jedem Fall. Sehr sicher ist der Nachweis viraler RNA oder Virusantigenen in biotisch oder autopsisch entnommenem ZNS-Gewebe mittels RT-qPCR, in situ-Hybridisierung oder Immunhistochemie. Schleimhauttupfer, Blut oder Gewebe peripherer Organe eignen sich aufgrund des strikten Neurotropismus nicht für den Bornavirus-

Indikationen für Bornavirus-Diagnostik

- » Generell bei Personen mit schwerer (Meningo-)Enzephalitis unklarer Genese, insbesondere, wenn ein oder mehrere der folgenden Kriterien vorliegen:
 - » Ländlicher Wohnort oder Aufenthalt im Endemiegebiet
 - » Rasche Befundverschlechterung innerhalb von Tagen
 - » Schwere EEG-Veränderung in den ersten Erkrankungstagen
 - » Vorliegen eines charakteristischen MRT-Befunds mit symmetrischen T2-Hyperintensitäten von Basalganglien, der Insel und des limbischen Systems
 - » Fälle von BoDV-1-Enzephalitis im gleichen Wohnort in der Vergangenheit
 - » Kontakt zu Spitzmäusen oder deren Ausscheidungen/Körperflüssigkeiten
 - » Erhalt eines Spenderorgans
 - » Aufgrund überlappender Endemiegebiete: V. a. Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) in Fällen, bei denen keine FSME-Virus-Infektion nachgewiesen wurde
 - » Passender Liquorbefund (entzündliches Liquorsyndrom mit milder Pleozytose (im zweistelligen bis mittleren dreistelligen Bereich), Schrankenstörung, intrathekalen Immunglobulin-Synthese, Laktaterhöhung (bis zu 5fach))
- » Bei Personen, die Kontakt zu Spitzmäusen oder deren Ausscheidungen/Körperflüssigkeiten hatten und bei denen nach einigen Wochen oder Monaten Symptome eines grippalen Infektes und zusätzlich neurologische Symptome neu auftreten.
- » Differenzialdiagnosen aufgrund des bildgebenden Befundes und/oder des klinischen Verlaufs sowie nach Reiseanamnese:
 - » Andere Virusenzephalitiden (v. a. FSME, HSV-1, Tollwut, Japanische Enzephalitis, Dengue-Fieber, West-Nil-Fieber, progressive multifokale Leukenzephalopathie)
 - » Autoimmunenzephalitiden
 - » Sporadische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit

Tabelle 1: Hilfestellung für das Einleiten einer Bornavirus-Diagnostik

Nachweis. Für andere Nachweisverfahren, wie Bornavirus-Antigen im Blut sowie „zirkulierende Immunkomplexe“ (CIC) mittels ELISA, fehlen wissenschaftliche Belege für die Anwendung zur Diagnostik einer BoDV-1-Enzephalitis. Es wird daher dringend davon abgeraten, sie zur Diagnostik zu nutzen (vgl. [30]).

Seit 1. März 2020 besteht eine Labormeldepflicht nach § 7 Infektionsschutzgesetz (IfSG) für den direkten Erregernachweis von humanpathogenen Bornaviren (bekannt: BoDV-1 und das bei exotischen Hörnchen in Deutschland gefundene variegated squirrel bornavirus 1, VSBV-1). Rein serologische Befunde können mit Blick auf eine schwerwiegende Gefahr für die Allgemeinheit (gemäß § 6 Abs. 1 Nr. 5 bzw. § 7 Abs. 2 IfSG) gemeldet werden. Eine BoDV-1-Diagnostik steht am Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin Hamburg sowie u. a. an bayerischen Universitätskliniken (u. a. Erlangen, München, Regensburg) zur Verfügung. Auskunft zum Nachweis beim Tier gibt das Nationale Referenzlabor für Bornavirus-Infektionen der Tiere am Friedrich-Loeffler-Institut (Kontaktadressen s. Anhang Literaturverzeichnis).

Therapie und Prophylaxe

Eine kurative Therapie der BoDV-1-Enzephalitis ist nicht etabliert. In-vitro haben sich die Virostatika Ribavirin und Favipiravir als wirksam gegen BoDV-1 erwiesen, beide sind jedoch nicht für die BoDV-1-Therapie zugelassen. Favipiravir hat in Europa keine Zulassung, wird aber in verschiedenen Apotheken aktuell noch bevorratet. Eine Beratung zur Anwendung und zum Bezug von Favipiravir kann jederzeit über die Behandlungszentren des STAKOB (www.stakob.de) erfolgen. Die Anwendung ist rein experimentell im Rahmen eines individuellen Heilversuchs möglich, die Dosierung und Länge der Therapie sind unklar, die Wirksamkeit ist nicht abschließend belegt. Eine (ggf. zusätzliche) immunsuppressive Therapie kann unter Umständen durch die Hemmung der T-Zell-vermittelten Immunpathogenese den Krankheitsverlauf verzögern. In einzelnen Fällen hat eine Therapie mit Ribavirin und/oder Favipiravir und/oder Immunsuppression den Verlauf der Erkrankung verzögert, eine durchgreifende Verbesserung der Klinik durch die Therapie ist bis jetzt nicht bekannt. Auch für ggf. zukünftig spezifischere Therapien erscheint

eine möglichst frühzeitige Diagnosestellung und rasche Einleitung der Therapie essenziell.

Ein Impfstoff gegen Bornavirus-Infektionen steht bislang nicht zur Verfügung. Da die Übertragungswege unbekannt sind und die Erkrankung auf einer T-Zell-vermittelten Immunpathogenese beruht, ist es schwierig, Empfehlungen zur Prävention oder einer etwaigen Postexpositions-Prophylaxe abzugeben. In jeden Fall sollte der Kontakt zu Spitzmäusen und deren Ausscheidungen dringend vermieden werden (vgl. RKI-Merkblatt, Link s. Anhang Literaturverzeichnis).

Wichtig für Ärztinnen und Ärzte in Bayern

Auch wenn vermutlich eine Reihe von BoDV-1-Infektionen undiagnostiziert bleibt, handelt es sich bei der BoDV-1-Enzephalitis dennoch um eine äußerst seltene Erkrankung. Da die Humanpathogenität zudem erst seit 2018 nachgewiesen ist, kann davon ausgegangen werden, dass das Krankheitsbild bei den behandelnden Ärzten – auch in Bayern – noch nicht breit bekannt ist. Eine frühzeitige Diagnosestellung aber ist essenziell, um etwaige Therapieversuche zu initiieren. In Tabelle 1 werden Hilfestellungen für das Einleiten einer Bornavirus-Diagnostik gegeben.

Wo finden Sie weitere Informationen und Beratung?

www.lgl.bayern.de/gesundheit/infektionsschutz/infektionskrankheiten_a_z/borna/index.htm

Das Literaturverzeichnis und weitere Informationen zum Thema können im Internet unter www.bayerisches-aerzteblatt.de (Aktuelles Heft) abgerufen werden.

Autorinnen und Autoren

Dr. Merle M. Böhmer
Viola Haring
Privatdozent Dr. Dennis Rubbenstroth, PhD
Dr. Markus Bauswein
Professor Dr. Dennis Tappe
Dr. Anna Sternjakob
Dr. Kirsten Pörtner
Christina Frank, PhD
Dr. Silke Wunderlich
Professor Dr. Claus Zimmer
Professor Dr. Klemens Angstwurm
Privatdozentin Dr. Isabel Wiesinger
Professorin Dr. habil. Christiane Herden
Professor Dr. Martin Beer
Professorin Dr. Barbara Schmidt
Professor Dr. Rainer G. Ulrich

Korrespondenzadresse:

Dr. Merle M. Böhmer,
Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
(LGL): Landesinstitut Task Force Infektiologie, Infektionsepidemiologie und Surveillance, Daten- und Modellierungseinheit (TFI2),
E-Mail: merle.boehmer@lgl.bayern.de

Anzeige

meine
Medas

✓ mehr Zeit
✓ mehr Geld

Unsere Kunden
bewerten uns mit:
sehr gut
★★★★★

www.medas.de

Privatabrechnung für Ärzte

Meine Medas: Von Anfang an kümmert sich Ihr persönlicher Ansprechpartner – mit direkter Durchwahl! – um Ihre Privatabrechnungen und übernimmt auch die Absprache mit Patienten und Versicherungen.

Mehr Zeit: Medas-Profis denken mit, um für Ihre Praxis die bestmögliche Dienstleistung zu erbringen. Aufwändige Verwaltungsaufgaben fallen für Sie weg.

Mehr Geld: Jede Privatliquidation wird persönlich geprüft und bei Bedarf mit Ihnen abgestimmt und korrigiert. Sie werden überrascht sein, wie viel Potential darin steckt! Unterm Strich: weniger Arbeit, aber ein Umsatzplus!

Ansprechpartner: Peter Wieland | Telefon 089 14310-115
Messerschmittstraße 4 | 80992 München

Mit Medas geht
die Rechnung auf.

