

Umweltforschungsplan des  
Bundesministeriums für Umwelt,  
Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit

Forschungskennzahl 3713 48 401  
UBA-FB-00

## **Regionalspezifisches Vorhersagesystem für das Vor- kommen gesundheitsgefährdender Nagetiere als Anpassung an den Klimawandel**

von

Daniela Reil, Jens Jacob, Christian Imholt  
Julius Kühn-Institut, Münster

Rainer G. Ulrich  
Friedrich-Loeffler-Institut, Greifswald – Insel Riems

Julius Kühn-Institut, Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen, Institut für Pflanzenschutz in Gartenbau und Forst, Wirbeltierforschung, Toppheideweg 88, 48161 Münster

Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Institut für neue und neuartige Tierseuchenerreger, Südufer 10, 17493 Greifswald - Insel Riems

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Abschlussdatum März 2017

## Kurzbeschreibung

Humanpathogene Hantaviren in Deutschland werden von Kleinnagern übertragen, wie z.B. der Rötelmaus (*Myodes glareolus*), die Träger des Puumalavirus (PUUV) ist. Besonders in Jahren mit Populationsdichteausschüben des Reservoirwirts (Massenvermehrungen) ist von einer hohen Wahrscheinlichkeit der Übertragung von Nagetier-übertragenen Krankheitserregern auf den Menschen auszugehen. Schwankungen der Populationsdynamik des Reservoirwirts werden vom Klima und von der klimaabhängigen Nahrungsverfügbarkeit (Buchenmast) beeinflusst.

Es konnten wetterbasierte Prognosemodelle auf Kreisebene für das Vorkommen der PUUV-übertragenden Rötelmaus (Norddeutschland) bzw. für humane PUUV-Inzidenzen (Nord- und Süddeutschland) entwickelt werden. Dabei zeigten sich enge Zusammenhänge zu Wetterparametern aus dem Vorjahr bzw. Vorvorjahr. Dadurch können Vorhersagen über mögliche Populationsdichteausschübe des PUUV-Nagetierreservoirs bzw. über PUUV-Epidemien innerhalb Deutschlands ein halbes bis ein Jahr im Voraus und auf kleiner räumlicher Ebene (Kreisebene) gemacht werden. In Kombination mit der systematischen Ermittlung signifikanter Klima- und Landschaftsparameter für Virus, Nagetierwirt und Mensch („Ressourcenbasierten Habitatkonzept“-Analyse) könnten sich die hier entwickelten wetterbasierten Prognosemodelle zukünftig möglicherweise anpassen bzw. erweitern lassen, um die Vorhersagekraft zu steigern.

Im Projekt wurde ein PUUV-Schnelltest zur Ermittlung von PUUV-Infektionen in Rötelmäusen in Deutschland erfolgreich validiert. Der Test erlaubt, im Fall eines vorhergesagten Anstiegs des Rötelmausvorkommens bzw. humaner PUUV-Infektionen, kurzfristig das Vorkommen des PUUV mit hoher Genauigkeit innerhalb möglicher Wirtspopulationen zu identifizieren.

Im Hinblick auf sich ändernde klimatische Bedingungen in der Zukunft bietet solch ein Vorwarnsystem die Möglichkeit, rechtzeitig entsprechende Gesundheitsdienste sowie die Bevölkerung zu sensibilisieren, um Präventivmaßnahmen zu ergreifen und so mögliche PUUV-Epidemien einzudämmen.

## Abstract

Human-pathogenic hantaviruses in Germany are transmitted by small rodents such as bank voles (*Myodes glareolus*) that carry the Puumala virus (PUUV). Particularly in years with high population density of the PUUV-reservoir species (outbreak years), the probability of pathogen transmission to humans is increased. Variation in the population dynamics of the reservoir host is mainly influenced by climate and climate-dependent food availability (beech mast).

Weather-based prediction models on the administrative district level for the occurrence of PUUV-transmitting bank voles (Northern Germany) and human PUUV incidences (Northern and Southern Germany) were developed. Close correlations of bank vole abundance with weather parameters of up to two previous years were found. This allows predictions about possible population density outbreaks of the PUUV rodent reservoir or about PUUV epidemics in Germany 0.5-1.5 years in advance and on a small spatial scale (administrative district level). In combination with the systematic identification of significant climate and landscape parameters related to virus, rodent reservoir and the human population ("resource-based habitat concept" analysis), the weather-based prediction models developed here could be adapted in the future in order to increase their predictive power.

Furthermore, a PUUV rapid field test was successfully validated for the detection of PUUV infections in bank voles in Germany. In the case of a predicted increase of the population density of the rodent host or of human PUUV infections, the test allows the identification of PUUV within potential host populations quickly and with high accuracy.

With regard to changing climatic conditions in the future, such a warning system offers the possibility for sensitising health services as well as the general population in time in order to take preventive measures and thus limit possible PUUV epidemics.

## Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis .....	6
Tabellenverzeichnis .....	8
Abkürzungsverzeichnis .....	9
Zusammenfassung .....	10
Summary .....	17
1 Einleitung .....	23
1.1 Hantaviren in Deutschland .....	23
1.2 Massenvermehrungen von Kleinsäugetern .....	24
1.3 Zusammenhang von Hantaviruserkrankungen und Nagetierpopulationen .....	24
1.4 Klimaeffekte und Prognosemodelle .....	25
1.5 Ressourcenbasiertes Habitatkonzept .....	25
1.6 Schnelltest .....	26
2 Projektziele .....	27
3 Methoden .....	27
3.1 Zusammentragen der Datengrundlage für die Entwicklung eines Prognosemodells zur Rötelmausabundanz .....	27
3.2 Entwicklung eines wetterbasierten Prognosemodells für die Abundanz von Rötelmäusen auf Kreisebene .....	28
3.2.1 Prognosemodell .....	28
3.2.2 Ressourcenbasiertes Habitatkonzept .....	28
3.3 Validierung eines PUUV-Schnelltests für Rötelmäuse für die Anwendung in Deutschland .....	31
4 Ergebnisse .....	33
4.1 Zusammentragen der Datengrundlage für die Entwicklung eines Prognosemodells zur Rötelmausabundanz .....	33
4.2 Entwicklung eines wetterbasierten Prognosemodells für die Abundanz von Rötelmäusen auf Kreisebene .....	35
4.2.1 Prognosemodell .....	35
4.2.2 Ressourcenbasiertes Habitatkonzept .....	42
4.3 Validierung eines PUUV-Schnelltests für Rötelmäuse für die Anwendung in Deutschland .....	44
5 Schlussfolgerungen .....	49
6 Projektbezogene Publikationen .....	51
7 Quellenverzeichnis .....	53

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Räumliche Verteilung der Daten. ....	29
Abbildung 2:	Ressourcenbasiertes Habitatkonzept bezogen auf das PUUV. ....	30
Abbildung 3:	Zusammenhang zwischen Abundanz im Herbst (Rötel- und Erd-/Feldmaus kombiniert) und der Rate der Veränderung zwischen Sommer- und Winterschadfläche in Sachsen. ....	35
Abbildung 4:	Für die Entwicklung eines wetterbasierten Prognosemodells für die Abundanz von Rötelmäusen auf Kreisebene ausgewählte Landkreise in Nord- (hellgrau) und Süddeutschland (dunkelgrau). ....	36
Abbildung 5:	Entscheidungsbaum mit Wetterparametern (Maximaltemperatur, Sonnenscheindauer; V1 – vorhergehendes Jahr, V2 – vorvorhergehendes Jahr) und Schwellenwerten für Rötelmausabundanzen (log) in Norddeutschland im Zeitraum 1992-2015. T – Temperatur; SD – Sonnenscheindauer; RT - Regression Tree; Val – Validierung. $p > 0,05$ bedeutet kein signifikanter Unterschied. ....	37
Abbildung 6:	Für die Entwicklung eines wetterbasierten Prognosemodells für die humane PUUV-Inzidenz auf Kreisebene ausgewählte Landkreise mit $\geq 2$ humanen PUUV Infektionsfällen in 2006-2015 in Nord- (hellgrau) und Süddeutschland (dunkelgrau). ....	39
Abbildung 7:	Entscheidungsbaum mit Wetterparametern (Maximaltemperatur, Sonnenscheindauer; V1 – vorhergehendes Jahr, V2 – vorvorhergehendes Jahr) und Schwellenwerten für humane PUUV-Inzidenzen (log) in Norddeutschland im Zeitraum 2006-2015. T – Temperatur; Nd – Niederschlag; SD – Sonnenscheindauer; RT - regression tree; Val – Validierung. $p > 0,05$ bedeutet kein signifikanter Unterschied zwischen RT-Erstellung und Validierung. ....	40
Abbildung 8:	Entscheidungsbaum mit Laubwaldanteil sowie Wetterparametern (Maximaltemperatur, Sonnenscheindauer; V1 – vorhergehendes Jahr, V2 – vorvorhergehendes Jahr) und Schwellenwerten für humane PUUV-Inzidenzen (log) in Süddeutschland im Zeitraum 2006-2015. SD – Sonnenscheindauer; LW – Laubwald; T – Temperatur; RT - regression tree; Val – Validierung. $p > 0,05$ bedeutet kein signifikanter Unterschied zwischen RT-Erstellung und Validierung. ....	41
Abbildung 9:	Vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von humanen NE-Fällen (links) auf Grundlage von verschiedenen Klima- und Landschaftsparametern. Daneben der Vergleich mit dem tatsächlichen Auftreten und Nicht-Auftreten von humanen NE-Fällen (rechts). Daraus ergeben sich richtige (blasse Färbung) und falsche (kräftige Färbung) Vorhersagen. ....	43
Abbildung 10:	Vergleich der gemeldeten Hantavirusfälle in den Jahren 2012 und 2015. Die Monitoringorte sind durch rote Punkte hervorgehoben. ....	45
Abbildung 11:	Populationsdichte der Rötelmaus im Frühjahr, Sommer und Herbst 2013 in Nordrhein-Westfalen (NW) und Baden-Württemberg (BW). Zum Vergleich sind die Dichten aus den vergangenen Jahren gezeigt. ....	46

Abbildung 12: Mittlere optische Dichte-Werte für die ELISAs zum Nachweis PUUV-spezifischer Antikörper in Rötelmäusen unter Verwendung der BAWA-, VRA- und SOT-Antigene. ....46

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Klima- und Landschaftsparameter, die mit bestimmten Umweltbedingungen (Ressourcen) für das PUUV assoziiert sind sowie deren mögliche Auswirkungen. ....	32
Tabelle 2:	Übersicht über die für Deutschland bundesweit zusammengetragenen Zeitserien zur Rötelmausabundanz, Fruktifikation der Buche und Eiche und PUUV-Humaninzidenz (für die Analyse verwendete Datensätze wurden unterstrichen; Bundesländer ohne Daten zur Rötelmausabundanz sind hellgrau). ....	34
Tabelle 3:	Übersicht über die für Deutschland bundesweit zusammengetragenen Zeitserien zu Schadflächenangaben durch forstliche Schadnager. ....	34
Tabelle 4:	Klima- und Landschaftsparameter mit ihren jeweiligen Werten für Rötelmausvorkommen/-abwesenheit sowie Vorkommen des PUUV in Rötelmäusen/Rötelmausvorkommen. ....	42
Tabelle 5:	Relativer Einfluss in % von Klima- und Landschaftsparametern auf das Auftreten von humanen NE-Fällen. ....	44
Tabelle 6:	Reaktivitätsvergleich der im ELISA und Schnelltest positiv bzw. fraglich getesteten Tiere. ....	47
Tabelle 7:	Kontingenz-Tabelle des McNemar-Tests zur Validierung diagnostischer Verfahren (pos = positiv, neg = negativ). ....	48
Tabelle 8:	Ergebnisse der Schnelltest-Validierung gegen ELISA mit unterschiedlichen PUUV-Stämmen (BAWA, VRA, SOTK). Sensitivität = richtig-positive Rate - Anteil der Positiven, die auch als positiv erkannt werden, Spezifität = richtig-negative Rate - Anteil der Negativen, die auch als negativ erkannt werden. ....	48

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ANOVA</b>	Analysis of variance (Varianzanalyse)
<b>BB</b>	Brandenburg
<b>BRT</b>	boosted regression tree
<b>BW</b>	Baden-Württemberg
<b>BY</b>	Bayern
<b>CART</b>	classification- and regression-tree
<b>DOBV</b>	Dobrava-Belgrad-Virus
<b>DWD</b>	Deutscher Wetterdienst
<b>ELISA</b>	Enzym-Linked Immunosorbent Assay
<b>HFRS</b>	Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom
<b>IfSG</b>	Infektionsschutzgesetz
<b>Nd</b>	Niederschlag
<b>NE</b>	Nephropathia epidemica
<b>NI</b>	Niedersachsen
<b>NW</b>	Nordrhein-Westfalen
<b>PIT</b>	passive integrated transponder -
<b>PUUV</b>	Puumalavirus
<b>RBHC</b>	Ressourcenbasiertes Habitatkonzept
<b>RFID</b>	radio-frequency identification - Identifizierung mit Hilfe elektromagnetischer Wellen
<b>RKI</b>	Robert Koch-Institut
<b>RT</b>	regression tree
<b>SC</b>	Sachsen
<b>SD</b>	Sonnenscheindauer
<b>SOT</b>	Sotkamo
<b>Tmax</b>	Maximumtemperatur
<b>TULV</b>	Tulavirus
<b>V1</b>	vorhergehendes Jahr
<b>V2</b>	vorvorhergehendes Jahr
<b>Val</b>	Vaidierung
<b>VRA</b>	Vranica/Hällnäs

## Zusammenfassung

### Einleitung

Nagetiere sind weit verbreitete Kleinsäuger und wichtige Reservoirs und Überträger für Pathogene, die Infektionskrankheiten bei Mensch, Haus- und Nutztieren auslösen können. Zu den Erregern solcher Infektionskrankheiten gehören u.a. Hantaviren. Frequenz, Amplitude und Verbreitung von Massenvermehrungen sowie die Durchseuchung der Nagetierpopulation mit einem Pathogen sind nicht nur für das Übertragungsrisiko innerhalb der Nagetierpopulation, sondern auch für den Menschen bedeutsam. Andererseits dürften diese Aspekte durch den Klimawandel bedingten Veränderungen unterliegen, die sich auf das humane Erkrankungsrisiko auswirken können und entsprechende Anpassungsstrategien erfordern.

In Deutschland konnten bislang insgesamt vier Nagetier-assoziierte Hantaviren (Puumala-, Tula-, Dobrava-Belgrad- und Seoulvirus) identifiziert werden. Nach derzeitigem Erkenntnisstand verursachen nur wenige Hantaviren signifikante Erkrankungen beim Menschen. Dazu zählt vor allem das Puumalavirus (PUUV), welches durch die waldbewohnende Rötelmaus (*Myodes glareolus*) übertragen wird. Eine Infektion kann beim Menschen zu einer leichten bis mäßigen Form des hämorrhagischen Fiebers mit renalem Syndrom (HFRS) führen. Umfangreiche Studien von Hantavirus-Ausbrüchen ergaben eine weite geografische Verbreitung und hohe genetische Diversität des PUUV in Deutschland. Die geographische Verteilung der humanen PUUV-Fälle in Deutschland ist zudem sehr heterogen, wobei die Mehrzahl der Fälle in hochendemischen Gebieten im südlichen, westlichen und nordwestlichen Raum auftritt. Ein weiteres, in Deutschland vorkommendes, humanpathogenes Hantavirus ist das Dobrava-Belgrad-Virus (DOBV), welches von der Brandmaus (*Apodemus agrarius*) übertragen wird. Ein drittes Hantavirus mit eher geringer Humanpathogenität ist das Tulavirus (TULV) und wird von der Feldmaus (*Microtus arvalis*) übertragen.

Gesundheitspolitisch relevant ist jedoch vor allem das PUUV, da es die meisten Humanerkrankungen verursacht. Es wurde zudem eine enge Assoziation zwischen Humanerkrankungen und der Populationsgröße des Nagetierreservoirs Rötelmaus nachgewiesen, so dass fluktuierende Populationsdynamiken des Nagetierwirts (sogenannte Massenvermehrungen) direkten Einfluss auf das humane Infektionsgeschehen haben.

Schwankungen in der Populationsgröße von Rötelmäusen, dem wichtigsten Hantavirus-Überträger in Deutschland, werden u. a. vom Nahrungsangebot beeinflusst. Verstärkte Samenproduktionen bei Eichen und Buchen treten in regelmäßigen Abständen, in den sogenannten Mastjahren, auf. Da Eicheln und Bucheckern eine wichtige Nahrungsquelle für Rötelmäuse sind, folgt auf solche Mastjahre häufig eine überdurchschnittlich starke Vermehrung der Mäuse – die Massenvermehrung. Das Entstehen solcher Mastjahre wiederum wird offenbar von Klimaereignissen beeinflusst, wodurch sich die Frequenz von Mastjahren im Zuge des Klimawandels langfristig ändern wird. Dadurch ergeben sich ggf. negative Auswirkungen mit Blick auf das humane Infektionsrisiko für Nagetier-übertragene Erkrankungen, denen mit sinnvollen Anpassungen gegengesteuert werden muss.

In 2007, 2010 und 2012 kam es in Deutschland zu einer auffälligen Häufung von Hantavirus-Erkrankungen beim Menschen, die durch Infektionen mit dem Rötelmaus-übertragenen PUUV verursacht wurden. Diese Anstiege hängen vermutlich mit vorangegangenen Mastjahren, aber auch mit abundanzabhängiger, verstärkter Erreger-Durchseuchung der Rötelmauspopulationen zusammen. Die Rötelmausabundanz wiederum ist eng mit Wetterkonstellationen korreliert. Damit ist die generelle Vorhersagbarkeit der Gefährdungen für die Gesundheit der Bevölkerung durch PUUV-Infektionen gegeben. Die Untersuchung des Einflusses von bestimmten Wetterparametern auf die Abundanz des PUUV-Nagetierwirts erfolgte in Deutschland bisher allerdings recht kleinräumig. Um die Vorhersagekraft gegenüber einer Extrapolation solcher Ergebnisse zu stärken, sind flächendeckende Untersuchungen mit möglichst guter räumlicher Auflösung notwendig.



Änderungen des Klimas können einen Einfluss auf die Populationsdichte und -größe von Nagetieren als Überträger von Infektionskrankheiten und somit einen starken Einfluss auf die Gesundheit des Menschen haben. Wegen der wahrscheinlichen Auswirkungen des Klimawandels auf Wetterparameter, die für die Populationsdynamik des Nagetierreservoirs relevant sind, sollten daher insbesondere Wetterszenarien bei der Vorhersage des humanen Infektionsrisikos berücksichtigt werden. Aufgrund des ebenfalls bereits nachgewiesenen starken Zusammenhangs von Rötelmausabundanz und humanen PUUV-Infektionen ist somit auch eine Vorhersagbarkeit für humane PUUV-Infektionen mittels Wetterparametern für Deutschland gegeben, was einen weiteren Untersuchungsansatz darstellen könnte.

Eine neue, eher konzeptionelle Analyse- und Bewertungsmethode, um systematisch relevante ökologische Ressourcen (Umweltparameter) für die Übertragungszyklen des Erregers PUUV zu identifizieren, bietet das sogenannte „ressourcenbasierte Habitatkonzept“ (RBHC). Es stellt durch einen Bottom-up-Ansatz den Erreger in den Fokus und untersucht potentielle Einflussfaktoren der Pathogenübertragung zwischen Nagetierwirt und Mensch unter Berücksichtigung des funktionalen Lebensraums. Das RBHC stellt eine vielversprechende Methode dar, die Assoziationen zwischen Umwelt und vektorübertragenen Krankheiten besser verstehen zu können.

Besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko durch ein vorhergesagtes vermehrtes Auftreten des PUUV-Reservoirwirtes vor allem in Endemiegebieten, so ist es erforderlich, den vorherrschenden Durchseuchungsgrad der vorkommenden Wirtspopulationen mit PUUV zu ermitteln, um so das tatsächlich vorliegende Infektionsrisiko für die Bevölkerung bestimmen zu können. Dazu wurden für Nordeuropa sogenannte Schnelltests entwickelt, um in Nagetieren in kürzester Zeit eine Infektion mit bestimmten Krankheitserregern nachweisen zu können. Hantaviren bzw. entsprechende Antikörper unterscheiden sich zwischen nordischen und zentraleuropäischen Wirtspopulationen, daher soll die Validierung eines aus Finnland stammenden PUUV-Schnelltests für Nagetiere der gezielten und schnellen Diagnostik von humanpathogenen PUUV-Infektionen bei Rötelmäusen in Deutschland dienen. Dies könnte für die frühzeitige Erkennung des Gefährdungspotentials durch diesen humanpathogenen Krankheitserreger von großer Bedeutung sein.

In den letzten Jahren traten in Deutschland und in den angrenzenden Ländern immer wieder PUUV-Epidemien auf. Durch Hantaviren hervorgerufene Erkrankungen zählen neben von Zecken übertragener Frühsommer-Meningoenzephalitis und Borreliose zu den drei bedeutendsten zoonotischen (d.h. von Tieren übertragenen) Erkrankungen in Deutschland. Bundes- und Ländereinrichtungen des Gesundheits- und Umweltbereiches haben die Aufgabe, das Gefährdungspotential von Zoonosen frühzeitig zu erkennen und ggf. durch Vorsorgemaßnahmen einzudämmen. Dazu ist eine solide Wissensbasis erforderlich. Die Studie ist modellhaft und kann evtl. auf andere zoonotische Systeme mit Beteiligung relevanter Nagetierarten und auf andere Bereiche wie den Pflanzenschutz übertragen werden. Darüber hinaus sensibilisiert sie die Bevölkerung für Zusammenhänge zwischen Klima- und Umweltveränderungen, die sich auf die Humangesundheit auswirken können.

## **Ziele**

Im Vorhaben sollte:

1. die Datengrundlage für die Entwicklung von Prognosen der Abundanz von Rötelmäusen auf möglichst kleiner räumlicher Ebene lokalisiert, digitalisiert und in einer Datenbank zusammengefasst werden,

2. ein wetterbasiertes Prognosemodell für die kleinräumige Entwicklung der Rötelmaus-Populationsdynamik entwickelt und an bestehenden Daten, an Fängen anderer Einrichtungen (z. B. Forstbehörden) und/oder wenn möglich an Meldezahlen von PUUV-Humaninfektionen validiert werden
3. ein kommerzieller serologischer PUUV-Schnelltest für Rötelmäuse für die Anwendung in Deutschland validiert werden.

## Methoden

### **Zusammentragen der Datengrundlage für die Entwicklung eines Prognosemodells zur Rötelmausabundanz**

Für die Entwicklung von Prognosen über die Populationsdichte von Hantavirus-übertragenden Nagetieren sollten Daten auf möglichst kleiner räumlicher Ebene (Kreisebene) aus Endemie- und Nicht-endemiegebieten zusammengetragen werden. Zeitserien zur Abundanz der Rötelmaus lagen zum Teil veröffentlicht und in digitalisierter Form vor oder mussten aus Archiven verschiedener Landeseinrichtungen (z. B. Forstbehörden) geborgen und digitalisiert werden. Zudem konnten teilweise bereits vorhandene Langzeitinformationen zur Abundanz von Rötelmäusen aus einigen Bundesländern berücksichtigt werden. Weiterhin wurden bereits vorliegende oder zusammengetragene Daten zur Nahrungsverfügbarkeit (vor allem Mastdaten zur Buche, aber auch Eiche) sowie Wetterdaten des Deutschen Wetterdienstes (DWD; interpolierte Daten für Gesamtdeutschland ab 1901) zur Entwicklung eines Prognosemodells für die Rötelmausabundanz herangezogen.

Alternativ sollten auch Schadflächenschätzungen als Proxi für Rötelmausabundanzwerte verwendet werden, welche ebenfalls während der Datenrecherchen innerhalb der entsprechenden Landeseinrichtungen zusammengetragen wurden.

### **Entwicklung eines wetterbasierten Prognosemodells für die Abundanz von Rötelmäusen auf Kreisebene**

#### **Prognosemodell**

##### *Rötelmausabundanz*

Für die Analyse, welche Wetterparameter mit der Populationsentwicklung von Rötelmäusen korrelieren, erfolgten BRT (Boosted Regression Tree)- und CART (Classification and Regression Tree)-Analysen der verfügbaren und geeigneten Zeitserien. Zusätzlich wurde die klimaabhängige Nahrungsverfügbarkeit (Mastdaten der Buche) einbezogen.

##### *Humane PUUV-Inzidenz*

Alternativ wurden weitere Analysen durchgeführt, bei denen die Zielvariable Rötelmausabundanz durch die humane PUUV-Inzidenz auf Kreisebene ersetzt wurde. Auch hier kamen BRT- und CART-Analysen zum Einsatz, bei denen der Einfluss der o.g. Wetterparameter auf die Inzidenzschwankungen untersucht wurde. Zudem wurde hier der Flächenanteil des Laubwaldes an der Gesamtfläche eines jeden Landkreises als ein weiterer Parameter mit einbezogen.

## **Ressourcenbasiertes Habitatkonzept**

In Kooperation mit der Universität Catholique de Louvain wurde das sogenannte „ressourcenbasierte Habitatkonzept“ (RBHC) erarbeitet, um systematisch relevante ökologische Ressourcen (Umweltparameter) für die Übertragungszyklen des PUUV zu identifizieren. Herangezogen wurden hierzu Daten zu Rötelmausvorkommen bzw. -abwesenheit, zu PUUV-Infektionen in Rötelmäusen sowie humanen PUUV-Infektionen. Es wurde zunächst ein Schema erarbeitet, um mögliche Assoziationen im RBHC zwischen funktionellen ökologischen Faktoren (Klima- und Landschaftsparameter) und den drei Levels Virus, Nagetierwirt und Mensch bestimmen zu können. Entsprechend der schematischen Ausarbeitung des RBHCs wurden relevante Klima- und Landschaftsparameter ausgewählt und einschließlich ihrer möglichen Auswirkungen auf mit dem PUUV assoziierte Ressourcen pro Level (Virus, Nagetierwirt, Mensch) in einer Tabelle zusammengestellt. Anschließend erfolgten Wilcoxon-Tests, um Klima- und Landschaftsparameter zwischen dem Auftreten und der Abwesenheit des PUUV-Reservoirwirts bzw. zwischen dem PUUV-Vorkommen und Rötelmausvorkommen unabhängig von der PUUV-Infektion zu vergleichen.

Für die Analysen der humanen PUUV-Fälle wurden BRTs verwendet und die BRT-Vorhersagen über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens mit dem tatsächlichen Auftreten von humanen PUUV-Infektionen verglichen.

### **Validierung eines PUUV-Schnelltests für Rötelmäuse für die Anwendung in Deutschland**

Für die Schnelltestvalidierung wurden Rötelmäuse in 2013-2015 mittels Ugglan-Lebendfallen mehrmals im Jahr gefangen. Entnommene Blutproben wurden zunächst mit dem Schnelltest auf PUUV-Antikörper und anschließend im Labor mittels herkömmlicher, zeitaufwendiger Analysemethoden durch ELISA (Enzym-Linked Immunosorbent Assay) getestet. Die Schnelltestergebnisse wurden mit den ELISA-Ergebnissen verglichen und validiert.

## **Ergebnisse**

### **Zusammentragen der Datengrundlage für die Entwicklung eines Prognosemodells zur Rötelmausabundanz**

Während der Projektlaufzeit konnten bestehende Datensätze zur Rötelmausabundanz zum Teil erweitert, aus Papierform digitalisiert bzw. durch Recherche und Bergung archivierter Daten neu hinzugefügt werden. Dies ergab insgesamt 7.958 Datenpunkte (Erhebungen der Rötelmausabundanz) in diversen Zeitserien aus 10 Bundesländern für den Zeitraum 1953-2015. Aufgrund unzureichender Länge der Zeitserien, nicht deckungsgleicher Fangzeiträume oder -intervalle bzw. der räumlichen Auflösung der Datensätze zum Rötelmausvorkommen konnten jedoch nur die Datensätze aus Brandenburg (BB), Niedersachsen (NI), Baden-Württemberg (BW) und Sachsen (SC) als Datengrundlage für die Entwicklung eines wetterbasierten Prognosemodells für die Abundanz von Rötelmäusen auf Kreisebene genutzt werden. Aufgrund der zeitlichen Abweichung des Datensatzes aus BW im Vergleich zu NI, BB und SC wurde die Analyse für Norddeutschland (NI, BB, SC) und Süddeutschland (BW) getrennt durchgeführt.

Daten zur Buchenfruktifikation lagen für alle Bundesländer auf Bundeslandebene vor und umfassten insgesamt den Zeitraum von 1984-2014. Eichenfruktifikationsdaten lagen für nur 5 Bundesländer vor, welche jedoch aufgrund der zum Zeitpunkt der Fruktifikationsdatenaufnahme häufig unterschätzten Fruchtbildung ohne Betrachtung bleiben. Zusätzlich wurden Daten humaner PUUV-Inzidenzen von 2001-2015 sowie Schadflächenschätzungen für insgesamt 4 Bundesländer als potentieller Proxi für Rötelmausabundanzwerte zusammengetragen.

Analysen aus Sachsen zur Populationsdynamik von Waldnagern in Verbindung mit Schadflächen (als Proxi für Abundanz) im Forstbereich ergaben, dass Abundanzwerte von Rötelmäusen (kombiniert mit Erd-/Feldmäusen) aus dem Herbst die Veränderung zwischen Sommer- und Winterschäden am besten vorhersagen konnten. Trotz des offensichtlichen Zusammenhangs zwischen Rötelmausvorkommen (kombiniert mit Erdmaus) und Fraßschäden im Forstbereich (ca. 50% Varianz erklärt), lieferten die vorliegenden Datensätze zum Schaden keinen adäquaten Ersatz für Abundanz (grobe Auflösung: Bundeslandebene bzw. Regierungsbezirke).

## **Entwicklung eines wetterbasierten Prognosemodells für die Abundanz von Rötelmäusen auf Kreisebene**

### **Prognosemodell**

#### *Rötelmausabundanz*

Für die Entwicklung eines Prognosemodells für die Abundanz von Rötelmäusen auf Kreisebene wurden die Zeitserien aus NI, BB und SC für Norddeutschland sowie aus BW für Süddeutschland verwendet.

Die CART-Analyse ergab für Norddeutschland, dass Wetterparameter des Vorvorjahres und des Vorjahres mit der Entwicklung der Rötelmausabundanz zusammenhängen. Die identifizierten Wetterszenarien trennen Datenpunkte unterschiedlicher Abundanzbereiche (niedrig, mittel, hoch und sehr hoch; ANOVA und Tukey's *post-hoc* Test) gut voneinander ab. Das bedeutet, dass bestimmte Wetterkonstellationen mit nachvollziehbaren Schwellenwerten mit niedrigen Rötelmausabundanzen und andere Parameter/Schwellenwerte mit hohen Abundanzen korrelieren. Die Buchenfruktifikation (Bundeslandebene – d. h. für alle Landkreise eines Bundeslandes einheitlich) hatte, wie die BRT-Analyse ergab, einen relativen Einfluss von 2,4% und ging somit auch weiter in die CART-Analyse ein. Die CART-Analyse konnte die Buchenfruktifikation jedoch nicht als relevanten Parameter herausstellen.

Durch die Validierung anhand von Datenpunkten, die nicht in die ursprüngliche CART-Analyse einfließen, konnte demonstriert werden, dass in drei der vier vorhergesagten Abundanzbereiche kein Unterschied zwischen Modellvorhersage und Validierung auftrat. Lediglich bei der sehr hohen Abundanzkategorie zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen RT-Erstellung und -Validierung, der möglicherweise durch den geringen Stichprobenumfang in dieser Abundanzklasse entstand.

Die BRT- und CART-Analysen für Süddeutschland zeigten eine sehr hohe Variabilität in den Daten, so dass sich keine eindeutigen Wetterszenarien ermitteln ließen, die mit den Abundanzschwankungen der Rötelmaus in Verbindung stehen.

#### *Humane PUUV-Inzidenz*

Für die Analyse des Einflusses von Wetterparametern sowie des Laubwaldanteils auf humane PUUV-Inzidenzschwankungen wurden humane PUUV-Inzidenzen für die Jahre 2006-2015 (nur Kreise mit mehr als einem Fall in diesem Zeitraum) für die Bundesländer NI und NW für den norddeutschen Raum sowie BW und BY repräsentativ für Süddeutschland abgerufen, da diese vier Bundesländer die meisten humanen Infektionen im Gesamtmeldezeitraum seit 2001 zu verzeichnen hatten.

Die CART-Analyse ergab für Nord- sowie Süddeutschland, dass Wetterparameter des Vorvorjahres, des Vorjahres und des aktuellen Jahres sowie der Laubwaldanteil mit Schwankungen der humanen PUUV-Inzidenz zusammenhängen. Die identifizierten Wetterszenarien trennten drei bzw. vier Risikoklassen (niedrig, mittel und hoch sowie sehr hoch; ANOVA und Tukey's *post-hoc* Test) gut voneinander ab. Bestimmte Wetterkonstellationen mit nachvollziehbaren Schwellenwerten korrelieren somit mit niedrigen humanen PUUV-Inzidenzen und andere Parameter/Schwellenwerte mit hohen Inzidenzen.

Durch die Validierung anhand von Datenpunkten, die nicht in die ursprüngliche CART-Analyse einfließen, konnte demonstriert werden, dass in allen Fällen kein Unterschied zwischen Modellvorhersage und Validierung auftrat.

### **Ressourcenbasiertes Habitatkonzept**

Um systematisch relevante ökologische Umweltparameter für die Übertragungszyklen des PUUV zu identifizieren, wurde in Kooperation mit der Université Catholique de Louvain das RBHC für das System PUUV-Rötelmaus-Mensch erarbeitet. Als einflussreichste Parameter für das Rötelmausvorkommen ergeben sich Jahresniederschlagsmenge, Anzahl trockener Tage, Maximumtemperatur im Sommer, Anzahl warmer Tage, Laubwaldanteil, Minimaltemperatur im Winter und relative Feuchtigkeit. Die einflussreichsten Parameter für das Vorkommen PUUV-infizierter Rötelmäuse im Vergleich zum allgemeinen Vorkommen von Rötelmäusen unabhängig vom PUUV-Infektionsstatus sind Jahresniederschlagsmenge, Anzahl trockener Tage und Mischwaldanteil.

Mit Hilfe der BRT-Analysen ließen sich qualitativ sehr gute Vorhersagen über die Wahrscheinlichkeit für humane NE-Fälle auf Kreisebene machen. Höchste Wahrscheinlichkeiten ergaben sich für Nordwest, West- und Südwestdeutschland mit einzelnen Landkreisen weiter östlich gelegen in Mecklenburg-Vorpommern, Schleswig-Holstein, Niedersachsen, Sachsen-Anhalt und Bayern. Geringste Wahrscheinlichkeiten ergaben sich für deutsche Nordsee-Landkreise und Mittel- sowie Ostdeutschland. Falsche Vorkommensvorhersagen bzw. Abwesenheitsvorhersagen waren anteilig selten. Diese Analyse wird aktuell überarbeitet und angepasst, so dass Modellergebnisse dementsprechend variieren werden. Jedoch wird auch nach Überarbeitung von einer hohen Modellqualität ausgegangen. Die fünf Klima- und Landschaftsparameter mit dem höchsten relativen Einfluss auf humane NE-Fälle waren Bodenfeuchte-Index, Niederschlag, kürzeste Entfernung zwischen Wäldern, Laubwaldanteil und Maximumtemperatur im Sommer.

### **Validierung eines PUUV-Schnelltests für Rötelmäuse für die Anwendung in Deutschland**

Durch die Fänge in BW und NW in den Jahren 2013-2015 konnten insgesamt 341 Rötelmäuse gefangen und beprobt werden (111 aus NW und 230 aus BW). Die serologische Hantavirusuntersuchung erfolgte mittels Standardlaborverfahren (ELISA) unter Verwendung von rekombinanten Nukleokapsidproteinen von drei verschiedenen PUUV-Stämmen. Unter Verwendung der verschiedenen Antigene waren 10-11% der Proben serologisch reaktiv, während 1-2 Proben jeweils eine fragliche Reaktion zeigten.

Bei den Felduntersuchungen mittels Schnelltest konnten insgesamt 34/341 Proben mit dem Schnelltest als PUUV-seropositiv ermittelt werden, was so zu einer durch den Schnelltest ermittelten PUUV-Seroprävalenz von 10% führte. Ein Vergleich der Schnelltestergebnisse mit den ELISAs unter Verwendung der drei verschiedenen Antigene ergab für den Schnelltest eine Testeffektivität von 93-95%.

### **Schlussfolgerungen**

Es konnte ein wetterbasiertes Prognosemodell für die Entwicklung der Rötelmauspopulationsdynamik für einen Teilbereich in Norddeutschland auf Kreisebene entwickelt und an bestehenden Daten validiert werden. Wetterparameter aus bis zu zwei vorangegangenen Jahren haben offensichtlich einen entscheidenden Einfluss auf Rötelmausabundanz. Diese Parameter liegen jeweils vor der entscheidenden Buchenfruktifikation und scheinen somit einen indirekten Einfluss über die Nahrungsverfügbarkeit auf die Rötelmausabundanz auszuüben.

Zudem konnten bestimmte Wetterkonstellationen in Nord- und Süddeutschland auf Kreisebene ermittelt und validiert werden, die eng mit humanen PUUV-Inzidenzen korrelieren. Da humane PUUV-

Inzidenzen eng mit dem Vorkommen des Nagetierreservoirs Rötelmaus korrelieren, haben die ermittelten Parameter aus bis zu zwei vorangegangenen Jahren offensichtlich einen ebenso entscheidenden Einfluss auf humane PUUV-Inzidenzen wie auf die Abundanz des Nagetierreservoirs. Auch hier herrschen indirekte Effekte über die Nahrungsgrundlage der Rötelmaus als Überträger des PUUV vor.

Das RBHC - mit Focus auf die Ökologie des Erregers PUUV - ermöglichte es, durch eine systematische Zuordnung ökologisch relevante Klima- und Landschaftsparameter mit Effekt auf die jeweilige Resource Virus bzw. Nagetierwirt zu ermitteln, welche sich zum Teil gegenseitig ergänzen. Die hypothetischen Einflüsse der signifikanten Klima- und Landschaftsparameter wurden alle bestätigt. Dabei wurde auch die vermutete Wirkrichtung (positiv bzw. negativ) für PUUV und/oder Nagetierwirt bestätigt. Es ließen sich zudem relevante Umweltparameter mit Vorhersagekraft für das PUUV-Infektionsrisiko für den Menschen aufdecken.

Es konnte erfolgreich ein PUUV-Schnelltest für Rötelmäuse für die Verwendung in Deutschland gegenüber Standard-ELISA-Verfahren validiert werden. Der Schnelltest zeigte eine Effektivität von 93-95% und scheint somit für eine schnelle Bestimmung der PUUV-Prävalenz in Rötelmauspopulationen bei Felduntersuchungen geeignet zu sein. Dadurch lässt sich zeitnah eine Gefährdung der Bevölkerung durch den PUUV ermitteln, damit ggf. entsprechende Vorsorgemaßnahmen ergriffen werden können.

Die hier gewonnenen Erkenntnisse können die Grundlage für ein Vorwarnsystem für humane PUUV-Infektionen bilden. Durch die wetterbasierten Prognosemodelle für das Vorkommen der Rötelmaus bzw. für humane PUUV-Inzidenzen selbst können Vorhersagen über mögliche Populationsausbrüche (Massenvermehrungen) des PUUV-Nagetierreservoirs bzw. über PUUV-Epidemien innerhalb Deutschlands ein halbes bis eineinhalb Jahre im Voraus und auf kleiner räumlicher Ebene (Kreisebene) gemacht werden. In Kombination mit den Erkenntnissen der RBHC-Analysen könnten sich die hier entwickelten wetterbasierten Prognosemodelle zukünftig möglicherweise noch anpassen bzw. erweitern lassen und dadurch deren Vorhersagekraft gesteigert werden. Mit Hilfe des PUUV-Schnelltest lässt sich im Fall eines vorhergesagten Anstiegs des Rötelmausvorkommens bzw. humaner PUUV-Infektionen kurzfristig das Vorkommen des PUUV selbst mit hoher Testgenauigkeit innerhalb möglicher Wirtspopulationen identifizieren. Mit Ausblick auf sich ändernde klimatische Bedingungen in der Zukunft bietet solch ein Vorwarnsystem die Möglichkeit, rechtzeitig entsprechende Gesundheitsdienste sowie die Bevölkerung zu sensibilisieren, um Präventivmaßnahmen zu ergreifen und so mögliche PUUV-Epidemien einzudämmen.

## Summary

### Introduction

Rodents are widely distributed and important vectors for the transmission of infectious diseases to humans, livestock and companion animals. One of those pathogens causing infectious disease in humans is the hantavirus. Important aspects for the transmission pattern within the rodent host population but also for the infection risk for humans are frequency, amplitude, and distribution of small mammal outbreaks as well as pathogen prevalence within the reservoir population. These parameters are affected by climate change and highly relevant for public health.

In Germany, four hantavirus species have been identified in rodents (Puumala, Tula, Dobrava-Belgrad and Seoul virus). According to current knowledge, only a few hantavirus species cause any significant human disease. The Puumala virus (PUUV) is the most important hantavirus being transmitted by forest-living bank voles (*Myodes glareolus*). An infection can cause a mild to moderate form of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in humans. Recent studies of hantavirus outbreaks revealed a broad geographical distribution and high genetic diversity of PUUV in Germany. The geographical distribution of human PUUV cases in Germany is also very heterogeneous, with the majority of highly endemic areas located in Southern, Western and Northwestern Germany. Another hantavirus with pathogenicity for humans occurring in Germany is the Dobrava-Belgrade virus (DOBV), which is transmitted by the striped field mouse (*Apodemus agrarius*). A third hantavirus with rather low human pathogenicity is the Tula virus (TULV), which is transmitted by the common vole (*Microtus arvalis*).

Particularly PUUV is of public health concern because it causes most human PUUV diseases. Furthermore, a close association between human PUUV infections and the population density of the rodent reservoir bank vole has been demonstrated, and hence, rodent host population density outbreaks can directly impact on human infection risk.

Fluctuations in the population size of bank voles, the most important hantavirus reservoir in Germany, are influenced inter alia by the food supply provided by oak and beech seeds during mast years. Since acorns and beech nuts are an important source of food for bank voles, mast years often result in an above-average increase in the number of individuals (population outbreaks). The occurrence of mast years is obviously influenced by weather parameters, which are likely to change the frequency of mast years as a result of climate change. This possibly results in negative effects with regard to the human risk of infection for rodent-transmitted diseases, which should be managed by appropriate actions.

In 2007, 2010 and 2012 there was a conspicuous accumulation of hantavirus diseases in humans caused by infections with the bank vole-transmitted PUUV. These increases are presumably associated with previous mast years, but also with density-dependent, increased pathogen prevalence in bank vole populations. Bank vole abundance is closely correlated with weather constellations, which enables weather-based predictions of threats to public health through PUUV infection. Investigation of the influence of certain weather parameters on the PUUV rodent host abundance have been performed previously for only a few regions in Germany. However, in order to optimize the models' predictive power instead of simple extrapolation of results from small-scale studies, large-scale investigations with a high spatial resolution are necessary.

Climate change can have a particular influence on the population density and size of pathogen-transmitting rodents and thus has a strong influence on human health. Due to the possible impact of climate change on weather parameters with importance for the population dynamics of the rodent host, in particular weather scenarios should be taken into account in the prediction of human PUUV infection risk. Recent studies highlight the strong correlation between bank vole abundance and hu-

man PUUV infections. Therefore, weather parameters are highly relevant for developing a prediction model for human PUUV infections in Germany.

The so-called 'resource-based habitat concept' (RBHC) provides another, rather conceptual, analytical method for systematically identifying relevant ecological resources (environmental parameters) for the system PUUV-bank vole-human. It is used to focus on the pathogen itself by a bottom-up approach and to investigate potential factors influencing pathogen transmission between the rodent reservoir and the human being taking into account their functional habitat. The RBHC is a promising method to better understand the associations between the environment and vector-borne diseases.

Especially in endemic areas, predictions about an increased occurrence of the PUUV rodent reservoir might pose an increased risk of infection for humans. Therefore, it is necessary to quickly determine the PUUV prevalence within host populations to be able to identify the actual infection risk for the general public. So-called rapid field tests were developed for Northern Europe to detect an infection with certain pathogens in rodents in the shortest possible time. Hantaviruses or corresponding antibodies differ between Nordic and Central European host populations. Therefore, the validation of a PUUV rapid field test originally developed for screening rodents from Finland can facilitate short-term estimation of PUUV prevalence in bank-vole populations in Germany. This could be of great importance for the early detection of the risk potential by this pathogen causing diseases in humans without the need for laboratory equipment.

On the basis of the number of reported hantavirus disease cases, epidemics have repeatedly been recorded in Germany and neighboring countries. Besides tick-borne encephalitis and borreliosis, diseases caused by hantaviruses belong to the three most important zoonotic diseases (i.e. transmitted by animals) in Germany. Federal and state institutions for health and the environment have the task to identify the potential hazards of zoonoses at an early stage and, if necessary, to contain them by means of precautionary measures. This requires a solid knowledge base, which later on may also be useful for other rodent species with relevance to human health as well as for plant protection purposes. It also sensitises the population regarding the relationship between climate and environmental changes, which are likely to have a negative impact on human health.

## **Aims**

1. localisation and digitalisation of time series data for the development of a forecast system for bank vole abundance on a small spatial scale
2. development of a weather-based prediction model for the population dynamics of bank voles on small spatial scale; validation of model on further existing data, trapping data of other institutions (e.g. forest authorities) and/or if possible on reported numbers of human PUUV infections
3. validation of a commercial serological PUUV-rapid field test for bank voles for application in Germany

## **Methods**

### **Collection of the data base for the development of a forecast system for bank vole abundance**

For the development of forecasts of the population density of hantavirus-transmitting rodents, data should be collected at the smallest possible spatial scale (administrative district level) from endemic and non-endemic areas. Time series of bank vole abundance were partly published and digitally avail-



able or had to be retrieved and digitized from archives of various federal institutions (e.g. forest authorities). In addition, already existing long-term information about the abundance of bank voles from some federal states was taken into account. Existing or collated data on food availability (mainly mast data for beech and oak) as well as weather data of the German weather service (DWD; interpolated data for the whole of Germany from 1901) were used to develop a prediction model for bank vole abundance.

Alternatively, data on damage to forest trees caused by rodents as a substitute for bank vole abundance should be collected during the data research.

### **Development of a weather-based prediction model for bank vole abundance on administrative district level**

#### **Prediction model**

##### *Bank vole abundance*

Boosted regression tree (BRT) and classification and regression tree (CART) analyses were used to analyse weather parameters in correlation with bank vole abundance. In addition, climate-dependent food availability (beech mast) was included.

##### *Human PUUV incidence*

Alternatively, further analyses were performed replacing the dependent variable 'bank vole abundance' by 'human PUUV incidence' on administrative district level. Again, BRT and CART analyses were used to investigate the influence of weather parameters on fluctuations of the human PUUV incidence. In addition, the proportion of deciduous forest per administrative district was included as a further parameter.

#### **Ressource-based habitat concept**

In co-operation with the Université Catholique de Louvain, the 'resource-based habitat concept' (RBHC) was developed in order to systematically identify relevant environmental resources (environmental parameters) for PUUV transmission cycles. For this purpose, data were collected on bank vole occurrence or absence, on PUUV infections in the rodent host, and on human PUUV infections. A scheme was developed to determine possible associations in the RBHC between functional ecological factors (climate and landscape parameters) and the three levels virus, rodent host, and human. In accordance with the RBHC's scheme, relevant climate and landscape parameters were selected and compiled in a table, including their potential impact on resources associated with the PUUV per level (virus, rodent host, human). Subsequently, Wilcoxon tests were conducted to compare environmental and landscape parameters between the occurrence and absence of the PUUV reservoir, and between the PUUV occurrence and bank vole occurrence, regardless of the PUUV infection.

Human PUUV cases were analysed using BRTs and resulting predictions of the probability of occurrence were compared with the actual occurrence of human PUUV infections.

#### **Validation of a PUUV-rapid field test for bank voles for application in Germany**

To validate the PUUV rapid field test for rodents in Germany, bank voles were caught in 2013-2015 several times a year using Ugglan multiple-live traps. Collected blood samples were first tested with the rapid field test for PUUV antibodies and subsequently by standard laboratory ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Results of both methods were afterwards statistically compared.

## Results

### Collection of the data base for the development of a forecast system for bank vole abundance

During the project period existing time series data on bank vole abundance could be expanded, digitized, or newly added by research and recovery of archived data. This resulted in a total of 7,958 data points (surveys of bank vole abundance) in various time series from 10 federal states for the period 1953-2015. However, due to insufficient length of time series, diverging trapping periods or trapping intervals, or insufficient spatial resolution of bank vole abundance data, only data from Brandenburg (BB), Lower Saxony (NI), Baden-Württemberg (BW) and Saxony (SC) could be used in the data base for the development of a weather-based prediction model for the abundance of bank voles on administrative district level. Due to the deviation in the data period for BW compared to NI, BB and SC, the analysis was carried out separately for Northern (NI, BB, SC) and Southern Germany (BW).

Data on beech fructification was available from all federal states at the Federal State level covering the period from 1984-2014. Oak fructification data were available for only five federal states, which, however, were not used in analyses due to potential underestimation of fruit formation at the time of data collection. In addition, state-wide data on human PUUV incidences from 2001-2015 as well as on damage to forest trees from 4 federal states were assembled as an alternative for bank vole abundance.

An analysis of bank vole population dynamics (combined with field and common vole) in connection with damage to forest trees (as an alternative for abundance) with data from Saxony showed that autumn abundance could predict the rate of changes between summer and winter damage best. In spite of the obvious connection between bank vole occurrence (combined with field and common vole) and forest tree damage (about 50% of variance explained), the available data did not provide an adequate substitute for abundance (low resolution: Federal State or administrative region level).

### Development of a weather-based prediction model for bank vole abundance on administrative district level

#### Prediction model

##### *Bank vole abundance*

For the development of a prediction model for the abundance of bank voles on administrative district level, the time series from NI, BB and SC representative for North Germany and from BW representative for Southern Germany were used.

The CART analysis showed that weather parameters one and two years prior to bank vole trapping are related to bank vole abundance. Certain weather constellations with given thresholds correlated well with low and other constellations with high abundances. Hence, weather scenarios allowed a separation of abundance data into four abundance classes (low, medium, high, and very high; ANOVA and Tukey's post-hoc test). The BRT analysis revealed a relative influence of 2.4% of beech fructification (Federal State level – i.e. same value for all administrative districts of a federal state) on bank vole abundance. Thus, beech fructification was included in the CART analysis, but, however, the CART analysis did not identify beech fructification as a relevant parameter in further runs.

Model validation using the second half of the data set which was not included in the original CART analysis for model building demonstrated that there were no differences between model prediction and validation in three out of four abundance classes. Only in the case of the very high abundance class a significant difference between RT-building and -validation was found, possibly resulting from the small sample size in this abundance class.

The BRT and CART analyses for Southern Germany showed high variability, so that no clear weather scenarios could be identified in relation to the abundance fluctuations of the bank vole.

#### *Human PUUV incidence*

Human PUUV incidences from 2006-2015 (only administrative districts with more than one case during this period) were retrieved from an online database. Data from NI and NW representative for Northern Germany as well as BW and BY representative for Southern Germany was used, because since 2001, the majority of human PUUV infections have been recorded for these four federal states. The impact of weather parameters and of the proportion of broad-leaved forest on fluctuations of human PUUV incidence was tested in CART analyses.

Weather parameters of the current year and one and two years prior to the occurrence of human PUUV cases as well as the proportion of broad-leaved forest were related to fluctuations in human PUUV incidence for Northern and Southern Germany. Certain weather constellations with given thresholds correlated well with low and other constellations with high abundances. Hence, weather scenarios allowed a separation of human PUUV cases into three to four risk classes (low, medium, and high as well as very high, ANOVA and Tukey's post-hoc test).

Model validation using the second half of the data set which was not included in the original CART analysis for model building demonstrated that there was no difference between model prediction and validation in all cases.

#### **Ressource-based habitat concept**

In order to systematically identify ecologically relevant environmental parameters for the transmission cycles of the PUUV, the RBHC for the PUUV-bank vole-human system was developed in cooperation with the Université Catholique de Louvain. The most influential parameters for the occurrence of bank voles were annual sum of precipitation, number of dry days, maximum temperature in summer, number of warm days, broad-leaved forest, minimum temperature in winter and relative humidity. The most influential parameters for the occurrence of PUUV-infected bank voles compared to the general occurrence of bank voles irrespective of the PUUV infection status were annual sum of precipitation, number of dry days and mixed forest.

BRT analyses yielded high quality predictions for the probability of the occurrence of human NE cases on administrative district level. Highest probabilities were estimated for Northwestern, Western- and Southwestern Germany with only a few administrative districts located further east in Mecklenburg-Western Pomerania, Schleswig-Holstein, Lower Saxony, Saxony-Anhalt and Bavaria. The lowest probabilities were found for administrative districts close to the German North Sea and in Central as well as Eastern Germany. Incorrect occurrence or absence predictions were proportionally low. However, this analysis is currently being revised and adapted, so that final model results may vary. Nevertheless, high model quality is assumed to be maintained after the revision process. The five climate and landscape parameters with the highest relative impact on human NE cases were soil water index, precipitation, nearest distance between forests, broad-leaved forest, and maximum temperature in summer.

#### **Validation of a PUUV-rapid field test for bank voles for application in Germany**

Bank vole trapping conducted from 2013-2015 in BW and NW resulted in a total of 341 bank vole blood samples (111 from NW and 230 from BW). The serological hantavirus examination was carried out by standard laboratory procedures (ELISA) using recombinant nucleocapsid proteins from three different PUUV strains. Using different antigens, 10-11% of the samples were serologically reactive, while for each antigen 1-2 samples showed an equivocal reaction.

During the field studies, a total of 34/341 samples could be determined as PUUV seropositive using the rapid field test. This resulted in a PUUV seroprevalence of 10%. A comparison of the rapid field test

results with the ELISAs of the three different antigens showed a test efficiency of 93-95% for the rapid field test.

## Conclusions

A weather-based prediction model for the population dynamics of hantavirus-transmitting bank voles was developed and validated for Northern Germany on administrative district level. Weather parameters from up to two previous years affected bank vole abundance. All weather parameters relevant for bank vole abundance originated temporally from before the preceding beech fructification. Therefore, it is assumed that these parameters matter for bank vole abundance rather indirectly via food availability.

Furthermore, certain weather constellations in Northern and Southern Germany could be determined and validated, which correlated closely with human PUUV incidence on administrative district level. Human PUUV incidence is also closely correlated with the abundance of the rodent reservoir bank vole. As a result, weather parameters from up to two previous years indirectly influenced human PUUV incidence by actually affecting the abundance of the rodent reservoir via impact on the food availability for bank voles.

The RBHC - focusing on the ecology of the pathogen PUUV - allowed determining ecologically relevant climate and landscape parameters and their effects on the respective resource virus or rodent host. These parameters partially complement each other. The hypothetical impacts of the significant climate and landscape parameters were all confirmed as well as their suspected direction of impact (positive or negative) on the PUUV and/or rodent host. Furthermore, relevant environmental parameters with predictive power for the PUUV infection risk for humans could be detected.

A PUUV rapid field test for bank voles has been successfully validated for the use in Germany in comparison to standard laboratory methods (ELISA). The rapid field test showed an efficacy of 93-95% and thus appears to be suitable for a rapid and accurate determination of the PUUV prevalence in bank vole populations during field studies. This enables a quick identification of the risk for human PUUV infections and to take appropriate preventive measures to protect human health.

The findings obtained here can provide the basis for a warning system for human PUUV infections. The weather-based prediction models for bank vole abundance and human PUUV incidence allow predictions of possible population outbreaks of the PUUV rodent reservoir or human PUUV epidemics in Germany 0.5-1.5 years in advance on a small spatial scale (administrative district level). In combination with the findings of the RBHC analyses, the weather-based prediction models developed here could possibly be further adapted in the future to optimise predictive power. The PUUV rapid field test is suitable to detect the occurrence of the PUUV within possible host populations quickly and accurately. This is especially useful when increases of rodent host populations or human PUUV infections are predicted. Regarding changing climatic conditions in the future, such a warning system would provide the opportunity to sensitise health services as well as the general population in time in order to take preventive measures and thus limit possible PUUV epidemics.

## 1 Einleitung

Nagetiere sind weit verbreitete Kleinsäuger und wichtige Reservoirs für die Übertragung von Infektionskrankheiten auf Mensch, Haus- und Nutztiere. Zu den Erregern solcher Infektionskrankheiten gehören u.a. Hantaviren. Besonders in Jahren mit Populationsdichteausbrüchen von Kleinnagern (Massenvermehrungen) ist von einer hohen Wahrscheinlichkeit der Übertragung von Nagetierübertragenen Krankheitserregern auf den Menschen auszugehen. Frequenz, Amplitude und Verbreitung von Massenvermehrungen sowie die Durchseuchung der Nagetierpopulation mit einem Pathogen sind nicht nur für das Übertragungsrisiko innerhalb der Nagetierpopulation, sondern auch auf den Menschen bedeutsam. Andererseits dürften diese Aspekte durch den Klimawandel bedingten Veränderungen unterliegen, die sich auf das humane Erkrankungsrisiko auswirken können und entsprechende Anpassungsstrategien erfordern.

### 1.1 Hantaviren in Deutschland

In Mitteleuropa konnten bislang insgesamt vier Nagetier-assoziierte Hantaviren (Puumala-, Tula-, Dobrava-Belgrad- und Seoulvirus) und vier Insektenfresser-assoziierte Hantaviren (Seewis-, Asikkala-, Boginia- und Novavirus) identifiziert werden (Klempa et al. 2013; Pounder et al. 2013), von denen auch sechs in Deutschland nachgewiesen wurden (Puumala-, Tula-, Dobrava-Belgrad-, Seoul-, Seewis- und Asikkalavirus). Nach derzeitigem Erkenntnisstand verursachen nur wenige Nagetier-assoziierte Hantaviren überhaupt signifikante Erkrankungen beim Menschen. Infektionen treten hierbei durch Inhalation von Viruspartikeln aus der Luft auf, welche durch Urin, Kot oder Speichel ausgeschieden werden. Hantavirusinfektionen können beim Menschen zum hämorrhagischen Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) führen. Die meisten humanen Infektionen in Deutschland werden durch das Puumalavirus (PUUV) hervorgerufen und können beim Menschen zu einer leichten bis mäßigen Form des HFRS führen, der sogenannten Nephropathia epidemica (NE). Der Haupt- und in Deutschland einzige Überträger des PUUV ist die waldbewohnende Rötelmaus (*Myodes glareolus*).

Das PUUV wurde in Deutschland zum ersten Mal in den achtziger Jahren während belgischer Militärübungen entdeckt (Clement and Van der Groen 1987). Seit 2001 sind humane Hantavirusinfektionen in Deutschland meldepflichtig und bis Dezember 2016 wurden insgesamt 10.403 Fälle gemeldet (Robert Koch-Institut (RKI): SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 31.12.2016). Umfangreiche Studien von Hantavirus-Ausbrüchen in Niedersachsen (NI), Nordrhein-Westfalen (NW), Baden-Württemberg (BW) und Bayern (BY) ergaben eine weite geografische Verbreitung und hohe genetische Diversität des PUUV innerhalb Deutschlands (Hofmann et al. 2008; Ulrich et al. 2008). Die geographische Verteilung der humanen NE-Fälle in Deutschland ist zudem sehr heterogen, wobei die Mehrheit an hochendemischen Gebieten im südlichen, westlichen und nordwestlichen Raum zu liegen scheint (Drewes et al. 2017; Drewes et al. 2016; Ettinger et al. 2012; Ulrich et al. 2004). In Ausbruchsjahren stieg die Zahl der humanen NE-Fälle auf etwa 2.000 in Deutschland (SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 17.05.2016).

Ein weiteres, in Deutschland vorkommendes, humanpathogenes Hantavirus ist das Dobrava-Belgrad-Virus (DOBV), welches von der Brandmaus (*Apodemus agrarius*) übertragen wird (Meisel et al. 1998; Schlegel et al. 2009). Ein drittes Hantavirus mit eher geringer Humanpathogenität ist das Tulavirus (TULV) und wird von der Feldmaus (*Microtus arvalis*) übertragen. Durch das TULV ist bisher jedoch nur ein Krankheitsfall bekannt (RKI, [www.rki.de](http://www.rki.de)) und es sind wenige serologische Nachweise bei Seroprävalenzstudien beschrieben worden (Klempa et al. 2003; Mertens et al. 2011a; Ulrich et al. 2004).

Gesundheitspolitisch relevant ist jedoch vor allem das PUUV, da es die meisten Humanerkrankungen verursacht (82% aller Hantaviruserkrankungen, SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 28.02.2017). Es konnte bereits gezeigt werden, dass eine enge Assoziation von Humanerkrankungen

kungen mit der Populationsgröße des Nagetierreservoirs Rötelmaus gegeben ist (Reil et al. 2015), wodurch fluktuierende Populationsdynamiken des Nagetierwirts (sogenannte Massenvermehrungen) direkten Einfluss auf das humane Infektionsgeschehen haben.

## 1.2 Massenvermehrungen von Kleinsäugetern

Massenvermehrungen von Nagetieren treten in vielen Regionen Deutschlands etwa alle 2-5 Jahre auf. Dabei kann die Populationsdichte regional im Vergleich zu den mehrjährigen Abundanzminima je nach Spezies auf etwa das 3.000-fache ansteigen. Die mehrjährigen Abundanzschwankungen treten heterogen und mit unregelmäßiger Periode/Amplitude auf. Es existieren eine Vielzahl von Arbeiten zur Ökologie von Kleinnagern und wissenschaftliche Publikationen zu Kleinsäugerzyklen (Jacob 1998; Jacob 2003a; Jacob 2003b; Jacob and Halle 2001; Jacob and Hempel 2003; Korpimäki et al. 2004; Singleton et al. 2005), in denen auch Witterungsparameter berücksichtigt wurden (Imholt et al. 2011).

Schwankungen in der Populationsgröße von Rötelmäusen, dem wichtigsten Hantavirus-Überträger in Deutschland, werden u. a. vom Nahrungsangebot beeinflusst. Verstärkte Samenproduktionen bei Eichen und Buchen treten in regelmäßigen Abständen, den sogenannten Mastjahren, auf. Da Eicheln und Bucheckern eine wichtige Nahrungsquelle für Rötelmäuse sind, folgt auf solche Mastjahre häufig eine überdurchschnittlich starke Vermehrung der Mäuse – die Massenvermehrung. Das Entstehen solcher Mastjahre wiederum wird offenbar von Klimaereignissen beeinflusst, wodurch sich die Frequenz von Mastjahren im Zuge des Klimawandels langfristig ändern wird (Övergaard et al. 2007)(FKZ 3709 41 401). Dadurch ergeben sich ggf. negative Auswirkungen mit Blick auf das humane Infektionsrisiko für Nagetier-übertragene Erkrankungen, denen mit sinnvollen Anpassungen gegengesteuert werden muss.

## 1.3 Zusammenhang von Hantaviruserkrankungen und Nagetierpopulationen

In 2007, 2010 und 2012 kam es in Deutschland zu einer auffälligen Häufung von Hantavirus-Erkrankungen beim Menschen, die durch Infektionen mit dem Rötelmaus-übertragenen PUUV verursacht wurden (Boone et al. 2012; Ettinger et al. 2012; Hofmann et al. 2008). Diese Anstiege hängen vermutlich mit vorangegangenen Mastjahren (Reil et al. 2015), aber auch mit abundanzabhängiger, verstärkter Erreger-Durchseuchung der Rötelmauspopulationen zusammen (Reil et al. 2017b). Die Rötelmausabundanz wiederum ist eng mit Wetterkonstellationen korreliert (Imholt et al. 2015). Damit ist die generelle Vorhersagbarkeit der Gefährdungen für die Gesundheit der Bevölkerung durch PUUV-Infektionen gegeben.

Trotz starker Schwankungen scheint die Gesamtzahl von Hantavirus-Erkrankungen beim Menschen in Deutschland (Robert Koch-Institut: SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>) und benachbarten Ländern (Belgien, Frankreich) insgesamt zuzunehmen (Jansen et al. 2008). Die Zahl der gemeldeten Fälle in Deutschland schwankt nicht-synchron in verschiedenen Teilen des Landes. So wurde im Jahr 2005 ein Peak der Zahl der gemeldeten Fälle in Nordrhein-Westfalen beobachtet, während bei den großen Ausbrüchen in 2007, 2010 und 2012 mit insgesamt 1.687, 2.016 und 2.825 Fällen vor allem Baden-Württemberg und Bayern mit durchschnittlich 58% und 19% der Fälle betroffen waren (Ulrich et al. 2009) (SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 14. März 2017). Daneben wurde im Jahr 2010 erstmals eine deutliche Zunahme der Zahl der gemeldeten Fälle in Hessen und Thüringen registriert. Die Zunahme der Zahl der gemeldeten Fälle kann wahrscheinlich nur zu einem kleinen Teil durch eine erhöhte Aufmerksamkeit der Ärzteschaft oder durch Entwicklung empfindlicherer Diagnostikverfahren erklärt werden.

## 1.4 Klimateffekte und Prognosemodelle

Änderungen des Klimas können einen Einfluss auf die Populationsdichte und -größe von Nagetieren haben (Kausrud et al. 2008). Eine Studie von Glass et al. (2000) bezüglich Hantavirus-übertragender Nagetiere aus Nordamerika konnte einen Zusammenhang zwischen dem Klimaereignis ‚El Nino‘ und den dadurch im Südwesten der Vereinigten Staaten auftretenden starken Regenfällen nachweisen. Dieses Klimaereignis führt zu Massenvermehrungen von Hirschmäusen (*Peromyscus maniculatus*), welche ein für den Menschen hochpathogenes Hantavirus, das Sin-Nombre-Virus, übertragen können. Die Populationszuwächse bei den infizierten Hirschmäusen führen so schließlich zu einem epidemischen Auftreten einer spezifischen, von dem Virus hervorgerufenen schweren Lungenerkrankung.

Nagetiere als Überträger von Infektionserregern können somit einen starken Einfluss auf die Gesundheit des Menschen haben. Es wurden daher bereits erste Prognosemodelle z. B. zu Ausbrüchen humaner PUUV-Infektionen entwickelt, um diese vorhersagen und somit die Gesundheit der Menschen schützen zu können. In Nordeuropa scheinen humane PUUV-Infektionen auf der Grundlage von Nagetierwirtspopulationen - auch ohne Kenntnis der PUUV-Prävalenz im Nagetierreservoir - vorhersagbar zu sein (Amirpour Haredasht et al. 2013; Kallio et al. 2009; Olsson et al. 2003). Solch ein Modell benötigt jedoch Informationen über die Nagetierwirtsabundanz, wofür ein umfangreiches Nagetiermonitoring notwendig ist. Ein anderer Ansatz einer kleinräumigen Studie in Belgien ist ein Prognosemodell für humane PUUV-Infektionen auf Grundlage von Vegetations- und Klimadaten, welche wesentlich einfacher verfügbar sind (Amirpour Haredasht et al. 2013).

Wegen der wahrscheinlichen Auswirkungen des Klimawandels auf Wetterparameter, die für die Populationsdynamik des Nagetierreservoirs relevant sind, sollten insbesondere Wetterszenarien bei der Vorhersage des humanen Infektionsrisikos berücksichtigt werden.

In dem vorangegangenen Projektvorhaben (FKZ 3709 41 401) konnte bereits ein enger Zusammenhang zwischen der Abundanz des PUUV-Nagetierwirts Rötelmaus und verfügbaren Wetterparametern aus dem Vorjahr und Vorvorjahr in Verbindung mit der Buchenfruktifikation nachgewiesen werden (Imholt et al. 2015). Dadurch ist auch die generelle Vorhersagbarkeit der Populationsdichte von Rötelmäusen durch Wetterkonstellationen und Buchenmastintensität gegeben. Ein umfangreiches Nagetiermonitoring (s. o.) für diesen Aspekt ist daher nicht essentiell, denn das Infektionsrisiko für den Menschen mit dem PUUV lässt sich auf Grundlage der prognostizierten Rötelmausabundanz vorhersagen (Reil et al. 2016; Reil et al. 2015). Die Untersuchung des Einflusses von bestimmten Wetterparametern auf die Abundanz des PUUV-Nagetierwirts (FKZ 3709 41 401) erfolgte bisher allerdings nur für 2 von 13 Flächenländern Deutschlands. Um jedoch die Vorhersagekraft gegenüber einer Extrapolation solcher Ergebnisse zu stärken, sind flächendeckende Untersuchungen auf möglichst kleiner räumlicher Ebene notwendig.

Aufgrund des nachgewiesenen starken Zusammenhangs von Rötelmausabundanz und humanen PUUV-Infektionen (Reil et al. 2015) ist somit auch für Deutschland eine Vorhersagbarkeit für humane PUUV-Infektionen mittels Wetterparametern gegeben, was einen weiteren Untersuchungsansatz darstellen könnte.

## 1.5 Ressourcenbasiertes Habitatkonzept

Das Habitat ist ein Schlüsselfaktor in Ökologie und Naturschutz. Allgemeine Habitat- oder Landnutzungsparameter können nützlich sein, um Verteilungsmuster von Tieren auf groben räumlichen Skalen zu untersuchen, sie erfassen jedoch typischerweise nicht die funktionelle räumliche Auflösung, in der Organismen mit ihrer Umgebung wechselwirken. Deshalb wurde hier eine konzeptionelle Analysemethode gewählt, welche durch einen Bottom-up-Ansatz den Erreger in den Fokus stellt und potentielle Einflussfaktoren der Pathogenübertragung zwischen Nagetierwirt und Mensch unter Berücksich-

tigung des funktionalen Lebensraums untersucht. Dieses sogenannte „ressourcenbasierte Habitatkonzept“ (RBHC) eignet sich, um systematisch relevante ökologische Ressourcen (Umweltparameter) für die Übertragungszyklen des Erregers zu identifizieren (Hartemink et al. 2015). Das RBHC wurde häufig bei Untersuchungen zur Ökologie der Umwelt verwendet (Dennis et al. 2003; Dennis et al. 2006) und stellt eine vielversprechende Methode dar, die Assoziationen zwischen Umwelt und vektorübertragenen Krankheiten besser verstehen zu können. Die Untersuchungen beschränkten sich hierbei auf räumliche (keine zeitlichen) Muster und wurden an das Erregermodell PUUV angepasst.

## 1.6 Schnelltest

Besteht ein erhöhtes Infektionsrisiko durch ein vorhergesagtes, vermehrtes Auftreten des PUUV-Reservoirwirtes vor allem in Endemiegebieten, so ist es erforderlich, den vorherrschenden Durchseuchungsgrad der vorkommenden Wirtspopulationen zu ermitteln, um so das tatsächlich vorliegende Infektionsrisiko für die Bevölkerung bestimmen zu können. Informationen über PUUV-Infektionen der Reservoirwirtspopulationen sollten daher zeitnah, zuverlässig und mit einer für die Tiere minimal-invasiven Untersuchungsmethode ermittelt werden können. Dazu wurden für Nordeuropa sogenannte Schnelltests entwickelt, um bei Nagetieren in kürzester Zeit eine Infektion mit bestimmten Krankheitserregern nachweisen zu können (Sirola et al. 2004). Diese stellen die notwendigen Daten schneller zur Verfügung als Standard-Diagnostikmethoden wie Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISA – indirekter Nachweis von PUUV-spezifischen Antikörpern) oder genetische Analysen (direkter Virusnachweis). In einer Studie von Sirola et al. (2004) wurde ein solcher Test (Reagena, Finnland) für Rötelmäuse in Finnland mit einer 100%-igen Wirksamkeit validiert. Dieser Test basiert auf dem PUUV-Prototyp-Stamm Sotkamo (SOT) (Brunner-Korvenkontio et al. 1982; Razanskiene et al. 2004) aus Finnland. Für deutsche PUUV-Stämme existierte bisher weder ein Schnelltest noch eine systematische Validierung der bestehenden Tests für in Deutschland vorkommende Rötelmäuse. In einer Pilot-Laborstudie anhand von Proben von Rötelmäusen in Deutschland (Essbauer et al. 2007a) stimmten 15 von 18 Schnelltestergebnissen mit ELISA- und Western-Blot-Testergebnissen überein, die ein rekombinantes Antigen des schwedischen PUUV-Stammes Vranica/Hällnäs (VRA) (Dargeviciute et al. 2002; Reip et al. 1995) verwendeten.

Das Versuchsvorhaben diente der Validierung des aus Finnland stammenden PUUV-Schnelltests für Nagetiere in Deutschland, weil sich die Hantaviren/Antikörper zwischen nordischen und mitteleuropäischen Populationen unterscheiden können. Ein vertrauenswürdiger Schnelltest zur gezielten und schnellen Diagnostik von humanpathogenen Hantavirus-Infektionen bei Rötelmäusen in Deutschland könnte für die frühzeitige Erkennung des Gefährdungspotentials durch diesen humanpathogenen Krankheitserreger von großer Bedeutung sein.

Anhand der Zahl der gemeldeten Hantavirus-Erkrankungen konnten in den letzten Jahren in Deutschland und in den angrenzenden Ländern immer wieder Epidemien verzeichnet werden. Die nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) seit 1. Januar 2001 in Deutschland meldepflichtige Erkrankung wurde seitdem insgesamt 10.515 Mal registriert (SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 20.03.2017). Damit zählen durch Hantaviren hervorgerufenen Erkrankungen neben von Zecken übertragener Frühsommer-Meningoenzephalitis und Borreliose zu den drei bedeutendsten zoonotischen (d.h. von Tieren übertragenen) Erkrankungen in Deutschland. Bundes- und Ländereinrichtungen des Gesundheits- und Umweltbereiches haben die Aufgabe, das Gefährdungspotential von Zoonosen frühzeitig zu erkennen und ggf. durch Vorsorgemaßnahmen einzudämmen. Dazu ist eine solide Wissensbasis erforderlich. Die Studie ist modellhaft und kann evtl. auch dem Erkenntnisstand für andere gesundheitspolitisch relevante Nagetierarten (Feldmaus, Waldmaus) und anderer Bereiche wie dem Pflanzenschutz dienlich sein. Darüber hinaus sensibilisiert sie die Bevölkerung für Zusammenhänge zwischen Klima- und Umweltveränderungen, die sich auf die Humangesundheit auswirken können.



Die Projektergebnisse sind für die Minderung von Gesundheitsrisiken sowie für die Optimierung und Evaluierung von Präventivmaßnahmen notwendig.

## 2 Projektziele

Ziel dieses Projekts war die Entwicklung eines Systems zur regionalspezifischen Vorhersage für das Vorkommen gesundheitsgefährdender Nagetiere am Beispiel der Rötelmaus (*Myodes glareolus*). Die Vorhersagen sollten dafür geeignet sein, Anpassungsstrategien an sich ändernde Klimabedingungen für die Risikoabschätzung von PUUV-Infektionen entwickeln zu können.

Im Vorhaben sollte daher im Einzelnen:

1. die Datengrundlage für die Entwicklung von Prognosen der Abundanz von Rötelmäusen auf möglichst kleiner räumlicher Ebene (Kreisebene) lokalisiert, digitalisiert und in einer Datenbank zusammengefasst werden,
2. ein wetterbasiertes Prognosemodell für die kleinräumige Entwicklung der Rötelmaus-Populationsdynamik entwickelt und an bestehenden Daten, an Fängen anderer Einrichtungen (z. B. Forstbehörden) und/oder wenn möglich an Meldezahlen von PUUV-Humaninfektionen validiert werden und
3. ein kommerzieller serologischer PUUV-Schnelltest für Rötelmäuse für die Anwendung in Deutschland validiert werden.

## 3 Methoden

### 3.1 Zusammentragen der Datengrundlage für die Entwicklung eines Prognosemodells zur Rötelmausabundanz

Für die Entwicklung von Prognosen über die Populationsdichte von Hantavirus-übertragenden Nagetieren sollten zunächst Langzeitinformationen zur Abundanz von Rötelmäusen auf möglichst kleiner räumlicher Ebene (Kreisebene) aus Endemie- und Nichtendemiegebieten zusammengetragen werden. Solche Daten lagen zum Teil veröffentlicht und in digitalisierter Form vor oder mussten aus Archiven verschiedener Landeseinrichtungen (z. B. Forstbehörden) geborgen und digitalisiert werden. Des Weiteren konnten teilweise bereits vorhandene Daten zur Rötelmausabundanz aus einigen Bundesländern nach Prüfung auf Verwendbarkeit berücksichtigt werden.

Weiterhin wurden historische Daten zur Nahrungsverfügbarkeit (vor allem Mastdaten zur Buche, aber auch Eiche) für die Entwicklung eines Prognosemodells der Populationsdichteschwankungen des PUUV-Reservoirwirtes herangezogen. Auch hier lagen einige Daten bereits vor bzw. wurden aus Veröffentlichungen oder Archiven von Landesforsteinrichtungen zusammengetragen.

Wetterdaten (Bereitstellung durch den Deutschen Wetterdienst - DWD) - als integraler Bestandteil der Datengrundlage zur Entwicklung eines Prognosemodells zur Rötelmausabundanz - standen als interpolierte Daten für Gesamtdeutschland ab 1901 zur Verfügung.

Alle Daten wurden geborgen und digitalisiert bzw. zusammengetragen, entsprechend aufbereitet und anschließend in Datenbanken verwaltet.

Alternativ sollten auch Schadflächenschätzungen als Proxi für Rötelmausabundanzwerte herangezogen werden. Diese konnten ebenfalls während der Recherchen zu Informationen über das Rötelmausvorkommen innerhalb der entsprechenden Landeseinrichtungen zusammengetragen werden.

## 3.2 Entwicklung eines wetterbasierten Prognosemodells für die Abundanz von Rötelmäusen auf Kreisebene

### 3.2.1 Prognosemodell

#### *Rötelmausabundanz*

Für die Analyse, welche Wetterparameter mit der Populationsentwicklung von Rötelmäusen korrelieren, erfolgten BRT (Boosted Regression Tree)- und CART (Classification and Regression Tree)-Analysen der verfügbaren und geeigneten Zeitserien. Die verwendeten Abundanzdaten von Rötelmäusen waren Fangerfolg (Individuen pro 100 Fallennächte; logarithmiert), die von den Forstbehörden der oben genannten Bundesländer jeweils im Herbst durch Monitoringfänge erhoben wurden.

Für die BRT- und CART-Analysen wurden die Datensätze jeweils zufällig halbiert. Ein Teil der Daten wurde für die Erstellung des Entscheidungsbaumes (RT) genutzt und der andere Teil anschließend für die Validierung verwendet.

Als Wetterparameter kamen die monatlichen Mittel für Temperatur (durchschnittliches Tagesmaximum in °C pro Monat), Sonnenscheindauer (durchschnittliche monatliche Stunden pro Tag) sowie Niederschlag (durchschnittliche monatliche Menge in mm pro Tag) zur Anwendung. Dabei flossen insgesamt Monatsmittel von 32 Monaten ein - die Monatswerte vom Januar des vorvorhergehenden Jahres (V2), über das vorhergehende Jahr (V1) bis zum August des Jahres der Erhebung.

Die Analysen basierten auf Daten, die auf Kreisebene aufgenommen wurden.

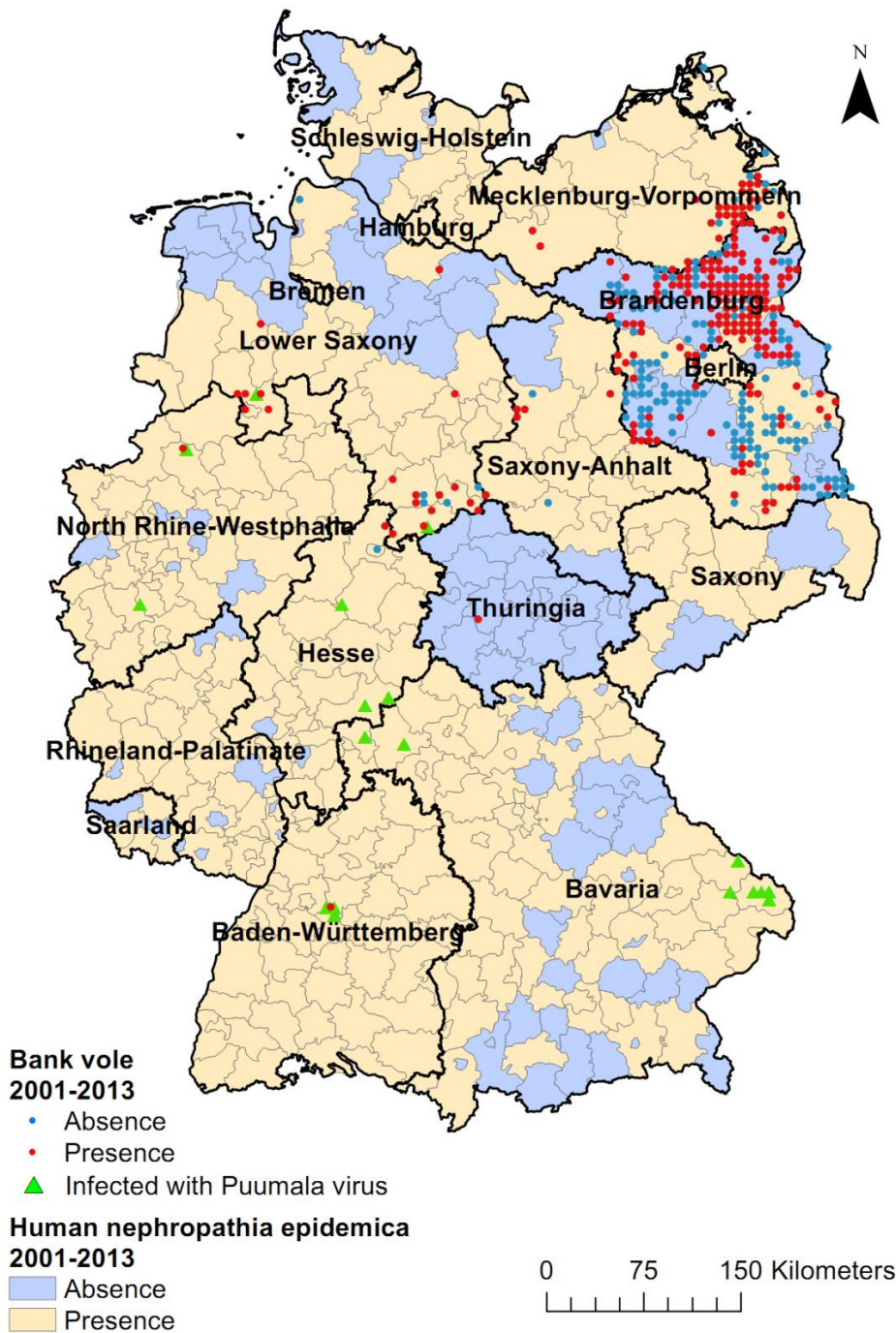
#### *Humane PUUV-Inzidenz*

Um letztlich Vorhersagen über das Infektionsrisiko für den Menschen mit dem PUUV (im ersten Ansatz über die Abundanz des Nagetierreservoirs) treffen zu können, wurden alternativ weitere Analysen durchgeführt, bei denen die Zielvariable Rötelmausabundanz nun durch die humane PUUV-Inzidenz auf Kreisebene (PUUV-Fälle pro 100.000 Einwohner; SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>) ersetzt wurde. Auch hier kamen BRT- und CART-Analysen (siehe oben) zum Einsatz, bei denen der Einfluss der o.g. Wetterparameter auf die Inzidenzschwankungen (logarithmiert) untersucht wurde. Zudem wurde hier der Flächenanteil des Laubwaldes an der Gesamtfläche eines jeden Landkreises als ein weiterer Parameter mit einbezogen (als Alternative zu Buchenfruktifikationsdaten, die nur auf Bundeslandebene zur Verfügung standen), welcher sowohl Einfluss auf das Vorkommen des Nagetierreservoirs als auch auf die Exposition des Menschen haben könnte.

### 3.2.2 Ressourcenbasiertes Habitatkonzept

In Kooperation mit der Universität Catholique de Louvain (Prof. Sophie Vanvambeke, Ph.D.; Caroline Zeimes, Ph.D.) wurde das sogenannte „ressourcenbasierte Habitatkonzept“ (RBHC) erarbeitet, um systematisch relevante ökologische Ressourcen (Umweltparameter) für die Übertragungszyklen des PUUV zu identifizieren. Herangezogen wurden hierzu Daten zu Rötelmausvorkommen bzw. -abwesenheit (Daten aus acht Bundesländern von 2001-2013 auf 6 km<sup>2</sup>-Raster zusammengefasst als Individuen pro 100 Fallennächte) sowie zu PUUV-Infektionen in Rötelmäusen (18 Datenpunkte auf 6 km<sup>2</sup>-Raster zusammengefasst von 2004-2005; Auszug aus Essbauer et al. (2006), Essbauer et al. (2007b) sowie Ettinger et al. (2012)) (Abbildung 1). Da in der Analyse auch das Infektionsrisiko für den Menschen betrachtet werden sollte, ist hierbei auch die Ressource „Mensch“ als Fehlwirt des Erregers (humane NE-Fälle von 2001-2013 auf Kreisebene; SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 16.10.2013) (Abbildung 1) integriert worden. Parameter zu letzterem wurden entsprechend der Relevanz für humane PUUV-Infektionen ausgewählt.

Abbildung 1: Räumliche Verteilung der Daten.



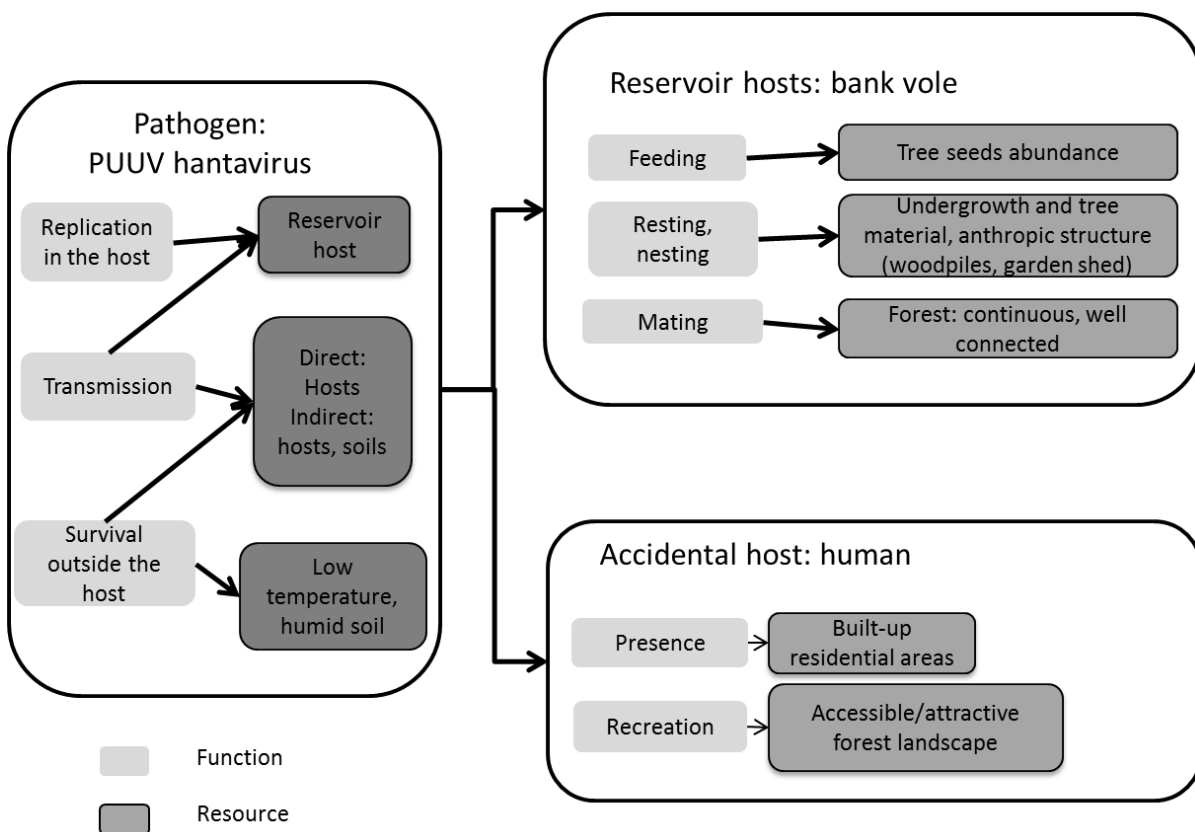
Quelle: Vanwambeke et al. (in Vorb.)

Zunächst wurden die möglichen Assoziationen im RBHC in einem Schema zusammengestellt (Abbildung 2), um funktionelle ökologische Faktoren (Klima- und Landschaftsparameter) bestimmen zu können. Dieses Schema gliedert sich in drei Level: Virus, Nagetierwirt und Mensch.

- 1) Für das **Virus** ergaben sich drei Funktionen: Replikation innerhalb des Wirts, Überleben außerhalb des Wirts und die Übertragung (direkt von Wirt zu Wirt oder indirekt aus der infizierten Umgebung zum Wirt). Daraus ergeben sich wiederum zwei Ressourcen (Umweltparameter), die das PUUV beeinflussen. Zum Einen ist das der Reservoirwirt und zum Anderen die Bodenbeschaffenheit (kalter, feuchter Boden; (Kallio et al. 2006; Linard et al. 2007; Sauvage et al. 2007)).

- 2) Für das **PUUV-Reservoir Rötelmaus** ergaben sich drei Funktionen: Ernährung, Ruhe- und Nistplatz sowie Fortpflanzung. Als Nahrungsgrundlage haben vor allem Früchte von Laubbäumen (z. B. Bucheckern) eine große Bedeutung. Deren Rolle in Bezug auf räumliche und zeitliche Schwankungen in der Rötelmauspopulationsdynamik ist vielfach untersucht worden (Eccard and Ylönen 2001; Gurnell 1993; Imholt et al. 2015; Linard et al. 2007; Reil et al. 2015; Verhagen et al. 1986). Ressourcen für Ruhe- und Nistplätze sind Unterwuchs sowie Baummaterialien, aber auch anthropogene Strukturen bieten Rückzugsräume wie Holzstapel oder Schuppen (Faber et al. 2010; Linard et al. 2007; Olsson et al. 2005; Zeimes et al. 2015). Für die Fortpflanzung sind regelmäßige und verbundene Waldstrukturen von Bedeutung (Van Apeldoorn et al. 1992).
- 3) Der **Mensch** gilt als Fehlwirt des PUUV, es gilt jedoch zu klären, inwiefern dessen Interaktion mit einer infektiösen Umwelt das Vorkommen von PUUV-Erkrankungen beeinflusst. Dies ist vor allem bedeutsam, da Informationen über humane Infektionen ein wichtiger Indikator für die Zirkulation des PUUV in seiner Umwelt sind, um ökologische Einflussfaktoren für das Auftreten des PUUV bestimmen zu können. Für die PUUV-Übertragung wichtige Funktionen des Menschen sind daher Wohnsitz und Aktivität in bewaldeten Gebieten. Damit assoziierte Faktoren sind demnach bebautes Gebiet und attraktive Waldlandschaften (Zeimes et al. 2014).

Abbildung 2: Ressourcenbasiertes Habitatkonzept bezogen auf das PUUV.



Quelle: Vanwambeke et al. (in Vorb.)

Entsprechend der schematischen Ausarbeitung des RBHCs in Abbildung 2 wurden relevante Klima- und Landschaftsparameter ausgewählt. Diese wurden in Tabelle 1 einschließlich ihrer möglichen Auswirkungen auf mit dem PUUV assoziierte Ressourcen pro Level (Virus, Nagetierwirt, Mensch) zusammengestellt. Durchschnittliche Jahreswerte zu den ausgewählten Klimaparametern stammten von 601 Klimastationen aus ganz Deutschland und umfassten den Zeitraum 2001-2013. Die hochaufgelö-

ten Daten (1 km<sup>2</sup>-Raster) wurden entweder auf Kreisebene (Daten zu humanen NE-Fällen) oder bei Punktdatensätzen (Rötelmaus und PUUV-Infektionen in Rötelmäusen) mit einem 3 km-Radius flächig unter Verwendung von ArcGIS 10.1 gemittelt. Prozentuale Anteile von Landnutzungsparametern wie z. B. Nadelwald oder Laubwald (Tabelle 1) wurden ebenfalls auf Kreisebene bzw. im 3km-Radius berechnet (2006 CORINE Land Cover, EEA, [www.eea.europa.eu/data-and-maps/data/corine-land-cover-2006-raster-3](http://www.eea.europa.eu/data-and-maps/data/corine-land-cover-2006-raster-3)). Die Waldkonnektivität wurde mittels FRAGSTATS, Version 4 (<http://www.umass.edu/landeco/research/fragstats/fragstats.html>) berechnet. Die Bevölkerungsdichte im Jahr 2012 pro Gemeinde konnte beim Statistischen Bundesamt (<https://www.destatis.de>) abgefragt werden und fand nur bei der Analyse der humanen NE-Fälle Verwendung.

Für die statistische Analyse von Rötelmausvorkommen/-abwesenheit sowie PUUV-Infektionen bei Rötelmäusen wurden Datenteilmengen gewählt, um eine gleichförmige räumliche Verteilung innerhalb Deutschlands zu gewährleisten. Daten zu PUUV-infizierten Rötelmäusen wurden hierbei zufällig ausgewählten Datensätzen zu Rötelmausvorkommen (unabhängig von PUUV-Infektionen; Drewes et al. (2017)) gegenübergestellt. Die zufällige Auswahl an Daten wurde jeweils 30-mal wiederholt. Es wurden Wilcoxon-Tests (R Version 3.1.0) durchgeführt, um Klima- und Landschaftsparameter zwischen dem Auftreten und der Abwesenheit des PUUV-Reservoirwirts bzw. zwischen dem PUUV-Vorkommen und Rötelmausvorkommen unabhängig von der PUUV-Infektion zu vergleichen. Hierbei wurde die Anzahl signifikanter Unterschiede dieser 30 Wiederholungen sowie jeweils der gemittelte Median des Klima- oder Landschaftsparameters bestimmt.

Für die Analysen der humanen NE-Fälle wurden BRTs verwendet (Elith et al. 2008) ("gbm" package in R). Durch den Vergleich der BRT-Vorhersagen über die Wahrscheinlichkeit des Auftretens mit dem tatsächlichen Auftreten von humanen PUUV-Infektionen ergeben sich Anteile richtiger und falscher Vorhersagen. Diese verdeutlichen wie gut das jeweilige Modell ist und diese Vorhersagekraft wird mit Hilfe der AUC (area under the curve, Parameter zur Modellbewertung; Fawcett (2006)) angegeben. Beträgt dieser AUC-Wert zwischen 0,7-1 kann man von einer hohen Qualität des Modells ausgehen.

Die Analysen zu den humanen PUUV-Infektionen werden derzeit noch überarbeitet und Ergebnisse dazu sind nur vorläufig und nicht in vollem Umfang präsentierbar.

### **3.3 Validierung eines PUUV-Schnelltests für Rötelmäuse für die Anwendung in Deutschland**

In dem Versuchsvorhaben sollten wildlebende Rötelmäuse auf natürlich vorkommende Infektionen mit dem PUUV getestet werden. Dabei wurden Schnelltestergebnisse mit den herkömmlichen, zeitaufwendigen Analysemethoden durch ELISA verglichen und validiert.

Für die Schnelltestvalidierung wurden Rötelmäuse in 2013 mittels Ugglan-Lebendfallen im Frühjahr, Sommer und Herbst in jeweils 3 tägigen Fangserien gefangen. Aufgrund der geringen Fangzahlen in 2013 wurden weitere Fänge im Sommer und Herbst 2014 sowie Frühjahr 2015 durchgeführt. Dazu wurden jeweils 7x7 Lebendfallen vom Typ Ugglan im 10-m-Raster aufgestellt und mit Apfelstücken, Haferflocken, Nagetierpellets und Erdnussflips beködert. Zusätzlich wurde den Tieren Nistmaterial in den Fallen bereitgestellt und diese zu Sonnenauf- und Sonnenuntergang kontrolliert.

Tabelle 1: Klima- und Landschaftsparameter, die mit bestimmten Umweltbedingungen (Ressourcen) für das PUUV assoziiert sind sowie deren mögliche Auswirkungen.

Function: Resource	Environmental indicator	Hypothesized impact on the resource
<b>Virus</b>		
Survival outside the host: Low temperature, humid soil	Annual sum of precipitations (mm)	+
	Relative humidity (daily average, %)	+
	Number of dry days (day)	-
	Number of warm days (day)	-
	Maximum temperature in summer (°C)	-
	Minimum temperature in winter (°C)	+
	Snow depth (cm)	-
	Soil Water Index (relative unit)	+
Host: abundant bank voles. At metapopulation level, high level of connectedness.	Forest contiguity index (relative unit)	+
	Nearest distance between forest patches (m)	-
<b>Host</b>		
Feeding: tree seed abundance	Growing season length (day)	+
	Minimum temperature in winter (°C)	+
	Snow depth (cm)	-
Resting and nesting: undergrowth and tree materials	Broad-leaved forest (%)	+
	Mixed forest (%)	+
	Coniferous forest (%)	-
Resting and nesting: anthropic structures such as woodpiles or garden cottage (*)	Built-up areas in forest ecotones (%)	+
Mating: continuous and well connected forests	Forest contiguity index (relative unit)	+
	Nearest distance between forest patches (m)	-
<b>Accidental host</b>		
Residence: built-up	Built-up (%)	+
	Population density in 2012 (person/km <sup>2</sup> )	+
Recreation: accessible/attractive forest landscape	Broad-leaved forest (%)	+
	Coniferous forest (%)	-
	Number of warm days (day)	+
	Maximum temperature in summer (°C)	+

Quelle: Vanwambeke et al. (in Vorb.)

Die gefangenen Tiere erhielten eine individuelle Markierung (passive integrated transponder tag - PIT/RFID tags - ca. 11,5 mm lang) durch subkutane Injektion im Nackenbereich. Geschlecht und Gewicht wurden erfasst und eine Blutprobe (50 µl) entnommen. Anschließend wurden die Tiere am Fangort wieder ausgesetzt. Die Blutprobe wurde zunächst per Schnelltest (ReaScan® Ab-Dect Puumala IgG, Reagena, Finnland) untersucht und anschließend das Blutserum auf anti-PUUV-Antikörper im Labor mittels ELISA getestet.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Zusammentragen der Datengrundlage für die Entwicklung eines Prognosemodells zur Rötelmausabundanz

Während der Projektlaufzeit konnten bestehende Datensätze zur Rötelmausabundanz zum Teil erweitert, aus Papierform digitalisiert bzw. durch Recherche und Bergung archivierter Daten neu hinzugefügt werden. Dies ergab insgesamt 7.958 Datenpunkte (Erhebungen der Rötelmausabundanz) in diversen Zeitserien aus 10 Bundesländern für den Zeitraum 1953-2015 (Tabelle 2).

Daten zur Buchenfruktifikation lagen für alle Bundesländer auf Bundeslandebene vor und umfassten insgesamt einen Zeitraum von 1984-2014 (Tabelle 2). Eichenfruktifikationsdaten lagen für nur 5 Bundesländer vor (Tabelle 2). Hier ist jedoch zu erwähnen, dass laut Auskunft von Frau Inge Dammann, einer Mitarbeiterin der NW-FVA (Nordwestdeutsche Forstliche Versuchsanstalt, Niedersachsen), die Eicheln zum Zeitpunkt der Fruktifikations-Datenaufnahme noch sehr klein und daher schlecht zu sehen sind, so dass die Fruchtbildung unterschätzt wird. Die Daten zur Eichenfruktifikation bleiben daher ohne Betrachtung.

Zusätzlich sind in Tabelle 2 verfügbare Daten humaner PUUV-Inzidenzen (Fälle pro 100.000 Einwohner) aufgelistet. Diese stehen für alle Bundesländer für den Zeitraum 2001-2015 über die Online-Datenbank des RKI (SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 22.02.2017) zur Verfügung.

Aufgrund unzureichender Länge der Zeitserien, nicht deckungsgleicher Fangzeiträume oder -intervalle bzw. der räumlichen Auflösung der Datensätze zum Rötelmausvorkommen konnten jedoch 10 von 14 Datensätzen nicht weiter berücksichtigt werden. Die Datensätze aus Brandenburg (BB) und NI wurden bereits in dem Vorgängerprojekt (FKZ 3709 41 401) hinsichtlich ihrer Verknüpfung zu klimatischen Parametern untersucht, aber flossen auch hier teilweise in die Analyse ein – allerdings nicht auf Bundesland- sondern auf Kreisebene (Tabelle 2, unterstrichen). Zudem konnten Daten aus BW und Sachsen (SC) (Tabelle 2, unterstrichen) genutzt werden. Diese 4 Zeitserien zur Rötelmausabundanz aus 4 Bundesländern bildeten daher die Datengrundlage für die Entwicklung eines wetterbasierten Prognosemodells für die Abundanz von Rötelmäusen auf Kreisebene. Aufgrund der zeitlichen Abweichung des Datensatzes aus BW im Vergleich zu NI, BB und SC wurde die Analyse für Norddeutschland (NI, BB, SC) und Süddeutschland (BW) getrennt durchgeführt.

Alternativ sollten Schadflächenschätzungen als Proxi für Rötelmausabundanzwerte kalibriert werden. Daten zu Schadflächenschätzungen konnten für insgesamt 4 Bundesländer zusammengetragen werden (Tabelle 3).

Tabelle 2: Übersicht über die für Deutschland bundesweit zusammengetragenen Zeitserien zur Rötelmausabundanz, Fruktifikation der Buche und Eiche und PUUV-Humaninzidenz (für die Analyse verwendete Datensätze wurden unterstrichen; Bundesländer ohne Daten zur Rötelmausabundanz sind hellgrau).

Bundesland (Flächenländer)	Rötelmausabundanz	Unters.gebiete (Datenpunkte)	Buchen-fruktifikation	Eichen-fruktifikation	Human-inzidenzen
<u>Baden-Württemberg</u>	<u>1981-1993 / 2010-2015</u>	<u>127/3 (1347/14)</u>	<u>1991-2014</u>	-	<u>2001-2015</u>
Bayern	1980-1989 / 2008-2010	2/6 (36/34)	1993-2014	1993-2014	2001-2015
<u>Brandenburg</u>	<u>1992-2011</u>	<u>22 (4236)</u>	<u>1994-2014</u>	<u>1994-2014</u>	<u>2001-2015</u>
Hessen	2010	15 (24)	1988-2014	-	2001-2015
Mecklenburg-Vorpommern	2000-2005	4 (23)	1992-2014	-	2001-2015
<u>Niedersachsen</u>	1953-1976 / <u>1993-2014</u>	<u>79/27 (1512/360)</u>	<u>1984-2014</u>	-	<u>2001-2015</u>
Nordrhein-Westfalen	2009-2015	3 (13)	1989-2014	1989-2014	2001-2015
Rheinland-Pfalz	<i>keine Daten verfügbar</i>	-	1992-2014	1992-2014	2001-2015
Saarland	<i>keine Daten verfügbar</i>	-	2007-2014	-	2001-2015
<u>Sachsen</u>	<u>1992-2015</u>	<u>191 (319)</u>	<u>1991-2012</u>	<u>k.A.</u>	<u>2001-2015</u>
Sachsen-Anhalt	2010-2011	1-5 (37)	1991-2014	-	2001-2015
Schleswig-Holstein	<i>keine Daten verfügbar</i>	-	2011-2014	-	2001-2015
Thüringen	2001-2014 / 2009-2014	1/3 (15/15)	1997-2014	1991-2014	2001-2015

Quelle: eigene Darstellung *Julius Kühn-Institut*

Tabelle 3: Übersicht über die für Deutschland bundesweit zusammengetragenen Zeitserien zu Schadflächenangaben durch forstliche Schädner.

Bundesland (Flächenländer)	Schadflächenangaben	Auflösung (räumlich, zeitlich)	Arten
Sachsen	1986-2013	bundesweit, pro Sommer/Winter	Rötelmaus, Erd-/Feldmaus, Schermaus
Bayern	1999-2013	pro Regierungsbezirk, pro Sommer/Winter	Rötelmaus
Baden-Württemberg	1971-2011	bundesweit, pro Jahr	Rötel-Erd-Feldmaus (kombiniert)
Thüringen	1970-2010	pro Wuchsbezirk, pro Sommer/Winter	Rötelmaus, Erdmaus, Feldmaus, Schermaus

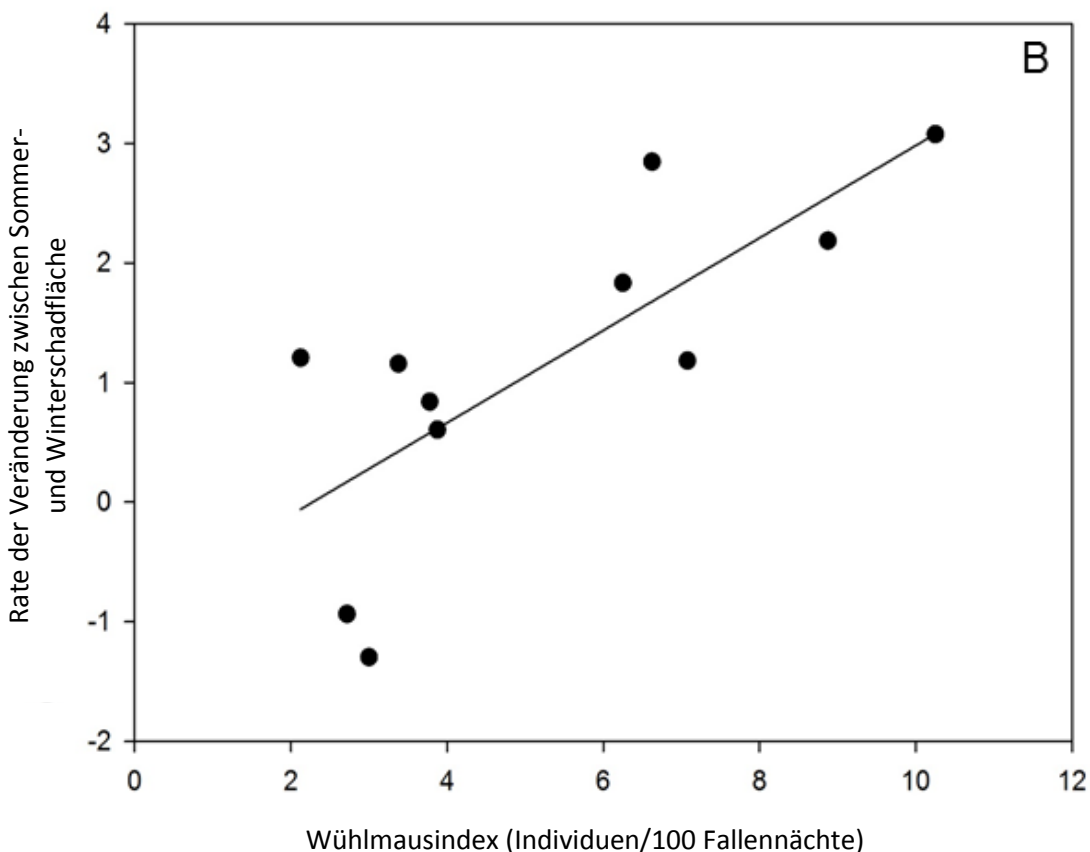
Quelle: eigene Darstellung *Julius Kühn-Institut*

Aus Sachsen wurden Daten zur Populationsdynamik von Waldnagern in Verbindung mit Schadflächen im Forstbereich untersucht, um einen ersten Eindruck zum Zusammenhang von Nagetierabundanz und -schäden zu bekommen. So sollte geprüft werden, ob sich Schadenswerte als Proxi für Abundanz eignen. Die Analysen ergaben, dass Abundanzwerte von Rötelmäusen (kombiniert mit Erd-/Feldmäusen) aus dem Herbst die Rate von Veränderungen zwischen Sommer- und Winterschäden am besten vorhersagen konnten ( $F_{1,9}=12.37$ , adj.  $R^2=0.53$ ,  $p<0.01$ ) (Imholt et al. 2016). Diese Analyse wurde auf Bundeslandebene durchgeführt.



Trotz des offensichtlichen Zusammenhangs zwischen Rötelmausvorkommen (kombiniert mit Erd-/Feldmaus) und Fraßschäden im Forstbereich (Abbildung 3), jedoch nur für ein Teilgebiet Deutschlands und auf Bundeslandebene, lieferten die vorliegenden Datensätze zum Schaden keinen adäquaten Ersatz für Abundanz. Lediglich ca. die Hälfte der Variation im Schaden ließ sich durch Nagerabundanz erklären (Abbildung 3), was für einen eng korrelierten Proxi nicht ausreichend ist. Deshalb und auch weil die räumliche Auflösung der verfügbaren Daten zu grob war (Bundeslandebene bzw. Regierungsbezirke) (Tabelle 3) konnten Schadensmeldungen nicht für die Analysen herangezogen werden.

Abbildung 3: Zusammenhang zwischen Abundanz im Herbst (Rötel- und Erd-/Feldmaus kombiniert) und der Rate der Veränderung zwischen Sommer- und Winterschadfläche in Sachsen.



Quelle: verändert nach Imholt et al. (2016)

## 4.2 Entwicklung eines wetterbasierten Prognosemodells für die Abundanz von Rötelmäusen auf Kreisebene

### 4.2.1 Prognosemodell

#### *Rötelmausabundanz*

Für die Entwicklung eines Prognosemodells für die Abundanz von Rötelmäusen auf Kreisebene wurden die Zeitserien aus NI, BB, SC und BW verwendet. Die Beschränkung wurde vorgenommen, weil aus diesen Bundesländern sowohl räumlich als auch zeitlich die umfangreichsten Informationen vorlagen.

Die Daten aus NI, BB und SC wurden für den Zeitraum 1992-2015 (punktbezogene Daten der Rötelmausabundanzen - Individuen/100 Fallennächte) repräsentativ für Norddeutschland auf Kreisebene zusammengefasst (hellgrau), die Daten aus BW von 1981-1993 bildeten die Grundlage für die Analyse

in Süddeutschland auf Kreisebene (dunkelgrau) (Abbildung 4). Einige Daten wurden über die jeweiligen Landesgrenzen hinaus erhoben (je nach Zuständigkeit der Forstbehörden der Länder), weshalb auch Landkreise in Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt, Nordrhein-Westfalen und Hessen mit in die Analysen für Norddeutschland eingeflossen sind (Abbildung 4).

Abbildung 4: Für die Entwicklung eines wetterbasierten Prognosemodells für die Abundanz von Rötelmäusen auf Kreisebene ausgewählte Landkreise in Nord- (hellgrau) und Süddeutschland (dunkelgrau).



Quelle: eigene Darstellung *Julius Kühn-Institut*

Die CART-Analyse ergab für Norddeutschland, dass Wetterparameter des Vorvorjahres und des Vorjahres mit der Entwicklung der Rötelmausabundanz zusammenhängen (Abbildung 5). Die identifizierten Wetterszenarien trennen Datenpunkte unterschiedlicher Abundanzbereiche gut voneinander ab. Das bedeutet, dass bestimmte Wetterkonstellationen mit nachvollziehbaren Schwellenwerten mit niedrigen Rötelmausabundanzen und andere Parameter/Schwellenwerte mit hohen Abundanzen korrelieren. Die Buchenfruktifikation (Bundeslandebene – d. h. für alle Landkreise eines Bundeslandes

einheitlich) hatte, wie die BRT-Analyse ergab, einen relativen Einfluss von 2,4% und ging somit auch weiter in die CART-Analyse ein. Die CART-Analyse konnte die Buchenfruktifikation jedoch nicht als relevanten Parameter herausstellen.

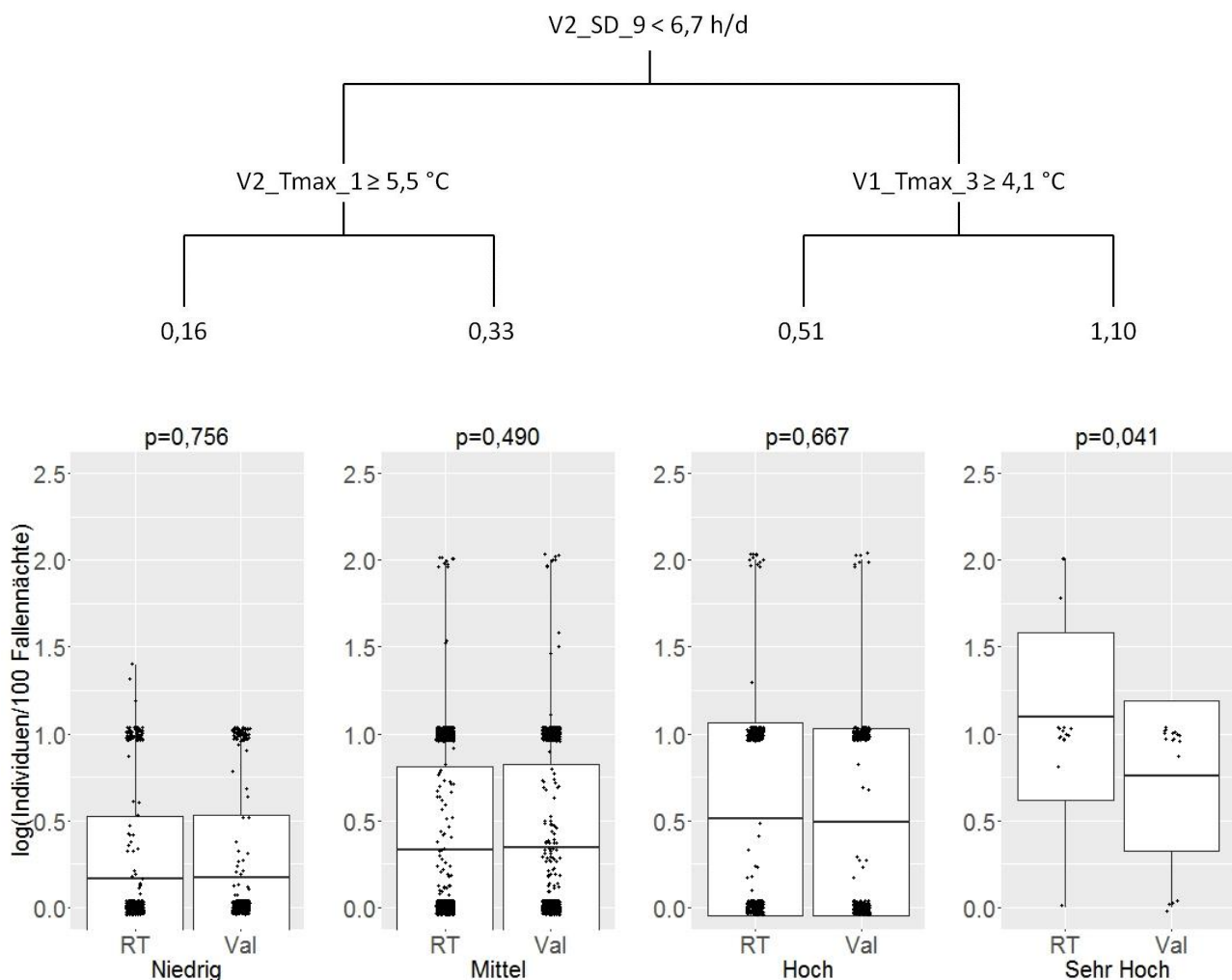
Für Norddeutschland konnten zum Einen die Sonnenscheindauer im September des Vorvorjahres (Schwellenwert 6,7 h/d) als auch die mittlere Tagesmaximumtemperatur im Januar des Vorvorjahres (5,5 °C) sowie im März des Vorjahres (4,1 °C) als relevant identifiziert werden.

Die Einteilung der RT-Daten in Risikoklassen (niedrig, mittel, hoch und sehr hoch) erfolgte mit einer ANOVA inklusive Tukey's *post-hoc* Test. Die Spanne zwischen niedrigen und sehr hohen Rötelmausabundanzan liegt hier bei 0-12 Individuen pro 100 Fallennächte.

Abbildung 5: Entscheidungsbaum mit Wetterparametern (Maximaltemperatur, Sonnenscheindauer; V1 – vorhergehendes Jahr, V2 – vorvorhergehendes Jahr) und Schwellenwerten für Rötelmausabundanzanzen (log) in Norddeutschland im Zeitraum 1992-2015. T – Temperatur; SD – Sonnenscheindauer; RT - Regression Tree; Val – Validierung.  $p > 0,05$  bedeutet kein signifikanter Unterschied.

Norddeutschland:

- 1992-2015
- N = 4407 Datenpunkte
- RT-Erstellung: N = 2204 Datenpunkte
- Validierung: N = 2203 Datenpunkte



Quelle: eigene Darstellung Julius Kühn-Institut

Durch die Validierung anhand von Datenpunkten, die nicht in die ursprüngliche CART-Analyse einfließen, konnte demonstriert werden, dass bei den in Abbildung 5 gezeigten Szenarien in drei von vier Fällen kein Unterschied zwischen Modellvorhersage und Validierung auftrat. Lediglich bei der sehr hohen Abundanzkategorie zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,041$ ) zwischen RT-Erstellung und -Validierung. Der Grund dafür ist vermutlich, dass nur jeweils 16/17 Beobachtungen von insgesamt 2204/2203 Beobachtungen dieser Abundanzklasse zugeordnet werden konnten und sich aufgrund des sehr geringen Stichprobenumfangs ein signifikanter Unterschied ergab.

Die BRT- und CART-Analysen für Süddeutschland ergaben eine sehr hohe Variabilität in den Daten, so dass sich keine eindeutigen Wetterszenarien ermitteln ließen, die mit den Abundanzschwankungen der Rötelmaus in Verbindung stehen.

### *Humane PUUV-Inzidenz*

Für die Analyse des Einflusses von Wetterparametern sowie dem Laubwaldanteil auf humane PUUV-Inzidenzschwankungen wurden zunächst die Bundesländer NI und NW für den norddeutschen Raum sowie BW und BY repräsentativ für Süddeutschland ausgewählt, da diese vier Bundesländer die meisten humanen Infektionen im Gesamtmeldezeitraum seit 2001 zu verzeichnen hatten (NI 6%, NW 12%, BW 56%, BY 18%; SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 10.03.2017). Daten bezüglich der humanen PUUV-Inzidenzen wurden für die Jahre 2006-2015 abgerufen. Trotz verfügbarer Meldedaten seit 2001 wurden die ersten 5 Jahre nicht berücksichtigt, da sich das Meldesystem nach Einführung zunächst etablieren musste und somit von einer Unterrepräsentation der eigentlichen Fallzahlen in den ersten Jahren ausgegangen werden kann. In 2007 war mit 1.625 Fällen der erste deutliche Ausbruch humaner PUUV-Infektionen zu verzeichnen, daher wurden Daten ab 2006 (als Jahr geringer Fallzahlen vor einem Ausbruchsjahr) in die Analyse einbezogen.

Pro Region (Nord, Süd) wurden nur die Landkreise für die Analyse ausgewählt, in denen mindestens 2 Fälle zwischen 2006-2015 zu verzeichnen waren, um Landkreise auszuschließen, in denen nie oder nur vereinzelt humane PUUV-Infektionen gemeldet wurden, die z. B. durch mögliche Urlaubsreisen und nicht am Wohnort selbst entstanden sein könnten. Dies ergab insgesamt 135 Landkreise - 57 in Nord- und 78 in Süddeutschland (Abbildung 6).

Die CART-Analyse ergab für Nord- sowie Süddeutschland, dass Wetterparameter des Vorjahres, des Jahres und des aktuellen Jahres sowie der Laubwaldanteil mit Schwankungen der humanen PUUV-Inzidenz zusammenhängen (Abbildung 7, Abbildung 8). Die identifizierten Wetterszenarien trennten drei bzw. vier Risikoklassen (niedrig, mittel und hoch sowie sehr hoch; ANOVA und Tukey's *post-hoc* Test) gut voneinander ab. Bestimmte Wetterkonstellationen mit nachvollziehbaren Schwellenwerten korrelieren somit mit niedrigen humanen PUUV-Inzidenzen und andere Parameter/Schwellenwerte mit hohen Inzidenzen. Der Unterschied zwischen niedrigen und hohen bzw. sehr hohen humanen PUUV-Inzidenzen liegt hier bei 0,2-2,2 (Nord) und 0,4-9,7 (Süd) Fälle pro 100.000 Einwohner.

Für Norddeutschland konnten die mittlere Tagesmaximumtemperatur im April des Vorjahres (Schwellenwert 18,3 °C), der Niederschlag im Januar des Vorjahres (43,2 mm/d), die Sonnenscheindauer im April des Vorjahres (7,2 h/d) sowie die mittlere Tagesmaximumtemperatur im Oktober des Vorjahres (13,7 °C) als relevant identifiziert werden (Abbildung 7).

Für Süddeutschland waren die Sonnenscheindauer im März des aktuellen Jahres (Schwellenwert 4,0 h/d), die Sonnenscheindauer im Mai des Vorjahres (5,9 h/d), der Laubwaldanteil (7,5 %) sowie die mittlere Tagesmaximumtemperatur im August des Vorjahres (23,4 °C) ausschlaggebend (Abbildung 8).

Durch die Validierung anhand von Datenpunkten, die nicht in die ursprüngliche CART-Analyse einfließen, konnte demonstriert werden, dass bei den in Abbildung 7 und Abbildung 8 gezeigten Szenarien in allen Fällen kein Unterschied zwischen Modellvorhersage und Validierung auftrat ( $p > 0,05$ ).

Abbildung 6: Für die Entwicklung eines wetterbasierten Prognosemodells für die humane PUUV-Inzidenz auf Kreisebene ausgewählte Landkreise mit  $\geq 2$  humanen PUUV Infektionsfällen in 2006-2015 in Nord- (hellgrau) und Süddeutschland (dunkelgrau).

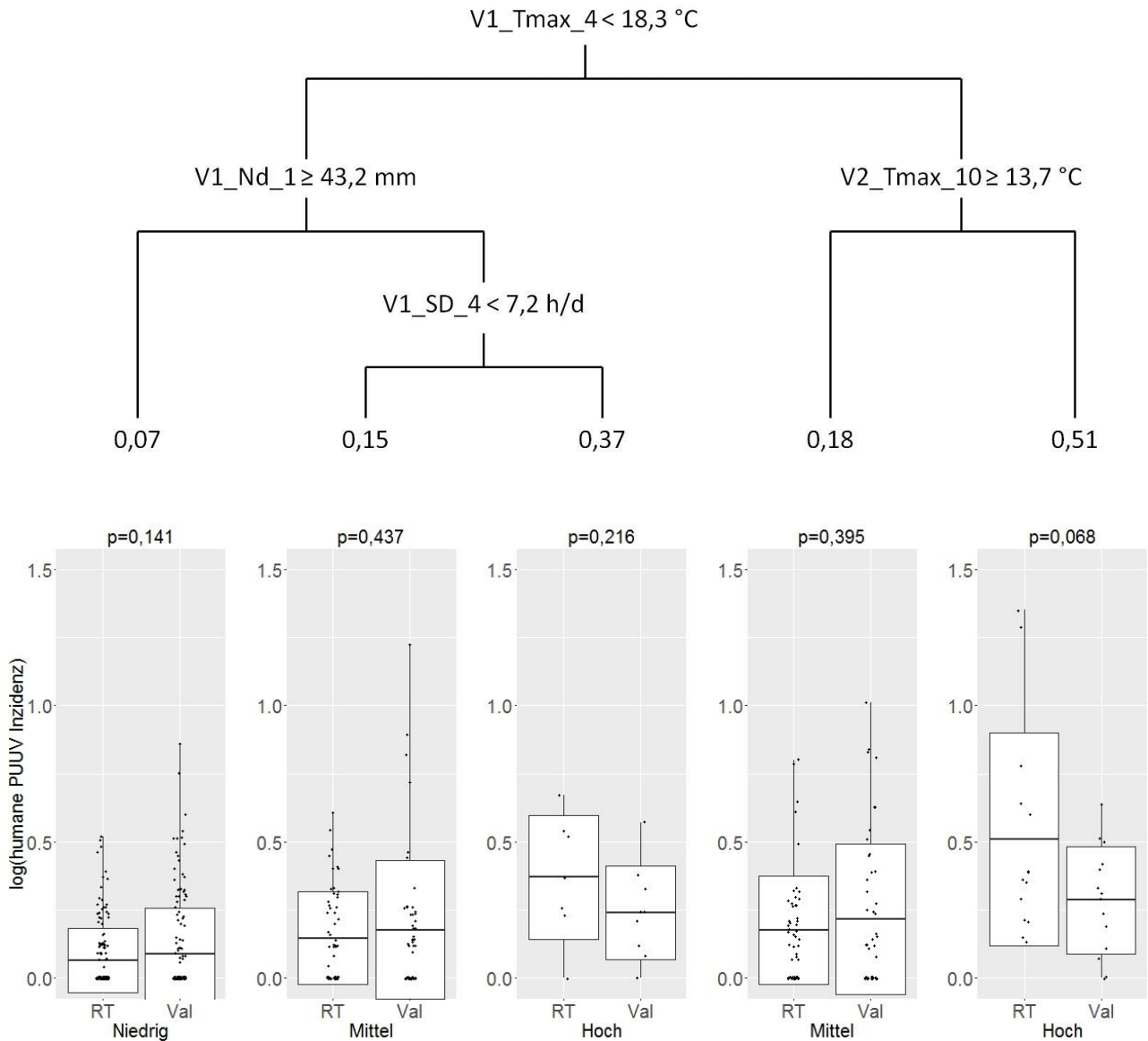


Quelle: eigene Darstellung *Julius Kühn-Institut*

Abbildung 7: Entscheidungsbaum mit Wetterparametern (Maximaltemperatur, Sonnenscheindauer; V1 – vorhergehendes Jahr, V2 – vorvorhergehendes Jahr) und Schwellenwerten für humane PUUV-Inzidenzen (log) in Norddeutschland im Zeitraum 2006-2015. T – Temperatur; Nd – Niederschlag; SD – Sonnenscheindauer; RT - regression tree; Val – Validierung.  $p > 0,05$  bedeutet kein signifikanter Unterschied zwischen RT-Erstellung und Validierung.

Norddeutschland:

- 2006-2015
- N = 570 Datenpunkte
- RT-Erstellung: N = 290 Datenpunkte
- Validierung: N = 290 Datenpunkte

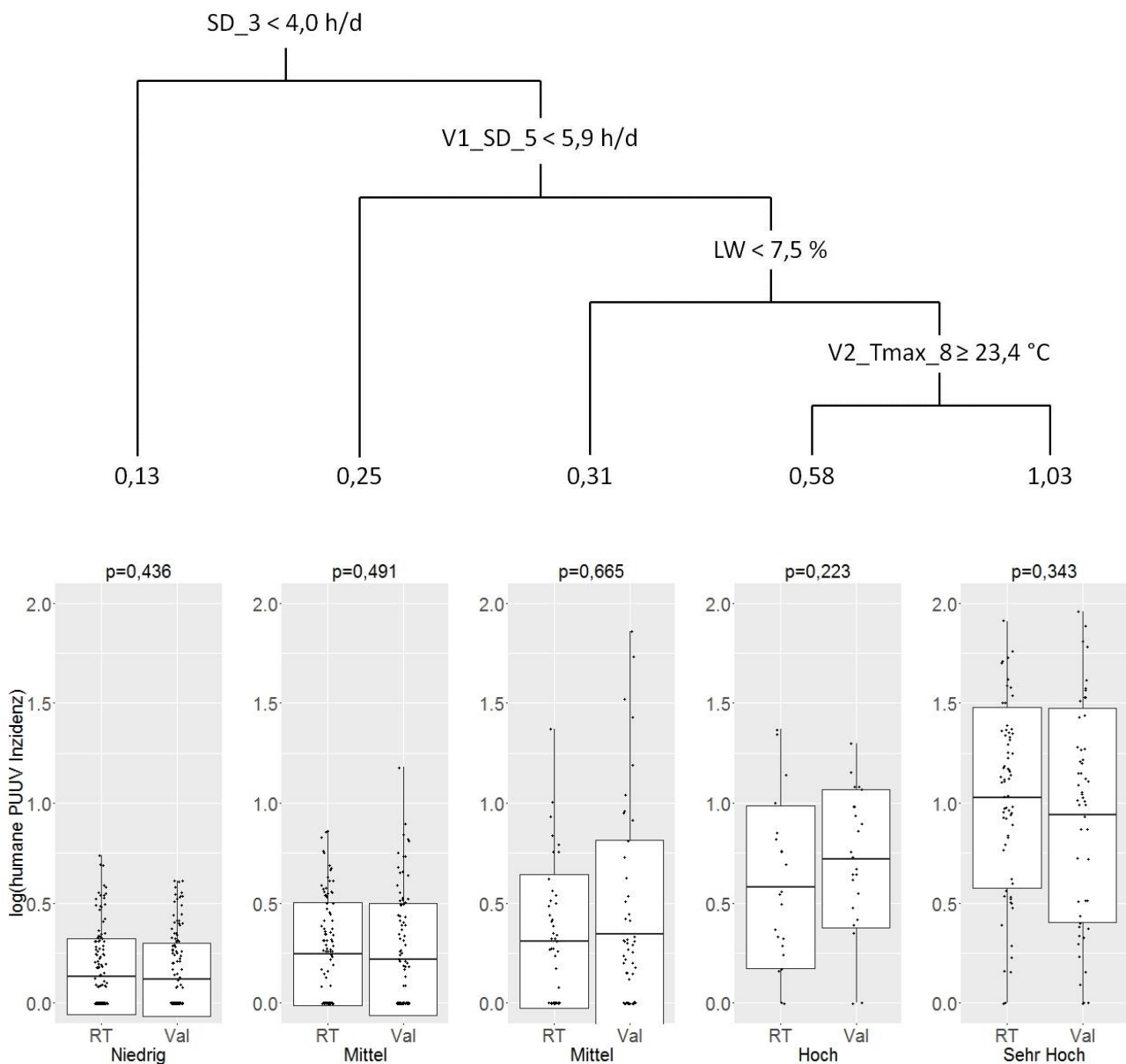


Quelle: eigene Darstellung Julius Kühn-Institut

Abbildung 8: Entscheidungsbaum mit Laubwaldanteil sowie Wetterparametern (Maximaltemperatur, Sonnenscheindauer; V1 – vorhergehendes Jahr, V2 – vorvorhergehendes Jahr) und Schwellenwerten für humane PUUV-Inzidenzen (log) in Süddeutschland im Zeitraum 2006-2015. SD – Sonnenscheindauer; LW – Laubwald; T – Temperatur; RT - regression tree; Val – Validierung.  $p > 0,05$  bedeutet kein signifikanter Unterschied zwischen RT-Erstellung und Validierung.

Süddeutschland:

- 2006-2015
- N = 780 Datenpunkte
- RT-Erstellung: N = 390 Datenpunkte
- Validierung: N = 390 Datenpunkte



Quelle: eigene Darstellung Julius Kühn-Institut

#### 4.2.2 Ressourcenbasiertes Habitatkonzept

Um systematisch relevante ökologische Umweltparameter für die Übertragungszyklen des PUUV zu identifizieren, wurde in Kooperation mit der Universität Catholique de Louvain (Prof. Sophie Vanwambeke, Ph.D.; Caroline Zeimes, Ph.D.) das RBHC für das System PUUV-Rötelmaus-Mensch erarbeitet.

Die Ergebnisse der Wilcoxon-Tests bezüglich des Einflusses der Klima- und Landschaftsparameter auf Rötelmausvorkommen/-abwesenheit sowie auf das Vorkommen PUUV-infizierter Rötelmäuse ist in Tabelle 4 zusammengefasst.

Die einflussreichsten Parameter für das Rötelmausvorkommen ( $n/30 \geq 25$ ) sind Jahresniederschlagsmenge, Anzahl trockener Tage, Maximumtemperatur im Sommer, Anzahl warmer Tage, Laubwaldanteil, Minimaltemperatur im Winter und relative Feuchtigkeit. Die einflussreichsten Parameter für das Vorkommen PUUV-infizierter Rötelmäuse im Vergleich zum allgemeinen Vorkommen von Rötelmäusen unabhängig vom PUUV-Infektionsstatus sind Jahresniederschlagsmenge, Anzahl trockener Tage und Mischwaldanteil.

Tabelle 4: Klima- und Landschaftsparameter mit ihren jeweiligen Werten für Rötelmausvorkommen/-abwesenheit sowie Vorkommen des PUUV in Rötelmäusen/Rötelmausvorkommen.

	bank vole: presence VS absence			bank vole VS infected bank vole		
	Median		Wilcoxon test	Median		Wilcoxon test
	Absence	Presence	n/30 results with $p < 0.05$	Vole	Infected	n/30 results with $p < 0.05$
Annual sum of precipitation	596.21	812.88	30	615.28	843.21	30
Relative humidity	75.45	77.61	26	24.19	21.51	1
Number of dry days	24.31	21.64	30	23.77	21.51	29
Number of warm days	10.97	9.04	29	9.22	9.87	5
Maximum temperature in summer	23.93	22.85	30			0
Minimum temperature in winter	-2.15	-1.74	28			0
Snow depth			0			0
Soil Water Index	149.41	137.55	2			0
Forest contiguity	0.61	0.74	1	0.79	0.63	1
Nearest distance between forests	500.00	558.45	21			0
Growing season length	262.29	269.82	13			0
Broad-leaved forest	1.53	7.27	29			0
Mixed forest	0.84	3.47	15	2.87	16.32	30
Coniferous forest	34.57	11.44	17	22.84	14.80	2
Built-up areas in forest ecotone	1.07	0.54	1			0

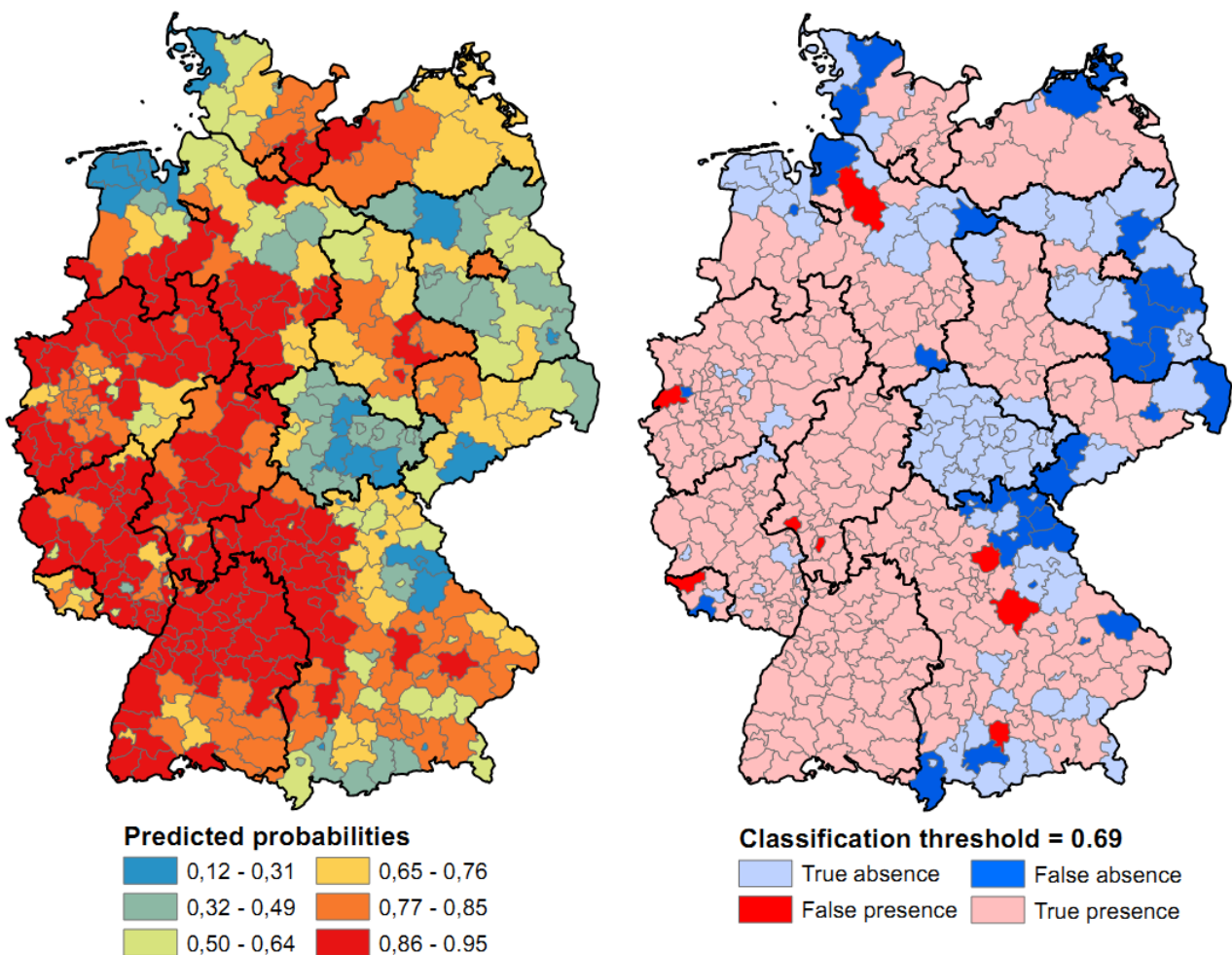
Quelle: Vanwambeke et al. (in Vorb.)



Die bisherigen Ergebnisse der BRT-Analyse zu den humanen NE-Fällen zeigen, dass die vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten für humane NE-Fälle auf Kreisebene (Abbildung 9, links) am größten in Nordwest-, West- und Südwestdeutschland mit einzelnen Landkreisen weiter östlich gelegen in Mecklenburg-Vorpommern, Schleswig-Holstein, Niedersachsen, Sachsen-Anhalt und Bayern waren. Geringste Wahrscheinlichkeiten ergaben sich für deutsche Nordsee-Landkreise und Mittel- sowie Ostdeutschland. Der Schwellenwert der vorhergesagten Wahrscheinlichkeit für das Vorkommen bzw. Abwesenheit von NE-Fällen lag bei 0,69. Daraus ergaben sich lediglich acht falsche Vorkommensvorhersagen und 23 falsche Abwesenheitsvorhersagen (Abbildung 9, rechts).

Die BRT-Analyse ergab damit zunächst eine gute Vorhersagekraft mit einem AUC von  $0,975 \pm 0,006$ . Diese Analyse wird jedoch aktuell noch einmal überarbeitet und angepasst, so dass Modellergebnisse dementsprechend variieren werden. Jedoch wird auch nach Überarbeitung von einer hohen Modellqualität ausgegangen.

Abbildung 9: Vorhergesagte Wahrscheinlichkeiten für das Auftreten von humanen NE-Fällen (links) auf Grundlage von verschiedenen Klima- und Landschaftsparametern. Daneben der Vergleich mit dem tatsächlichen Auftreten und Nicht-Auftreten von humanen NE-Fällen (rechts). Daraus ergeben sich richtige (blasse Färbung) und falsche (kräftige Färbung) Vorhersagen.



Quelle: Vanwambeke et al. (in Vorb.)

Die fünf Klima- und Landschaftsparameter mit dem höchsten relativen Einfluss (%) auf humane NE-Fälle waren Bodenfeuchte-Index, Niederschlag, kürzeste Entfernung zwischen Wäldern, Laubwaldanteil und Maximumtemperatur im Sommer (Tabelle 5).

Tabelle 5: Relativer Einfluss in % von Klima- und Landschaftsparametern auf das Auftreten von humanen NE-Fällen.

Environmental indicator	Relative importance
Soil water index	8.77
Precipitation	7.42
Nearest distance between forest	7.31
Broadleaved forest	6.21
Maximum temperature in summer	6.00
Relative humidity	5.77
Warm days	5.47
Slope	5.34
Mixed forest	4.94
Growing season length	4.85
Coniferous forest	4.70
Minimum temperature in winter	4.57
Dry days	4.50
Elevation	4.43
Builtup areas	4.38
Builtup areas in forest ecotone	4.36
Population density in 2012	4.28
Snow depth	3.85
Forest contiguity	2.85

Quelle: Vanwambeke et al. (in Vorb.)

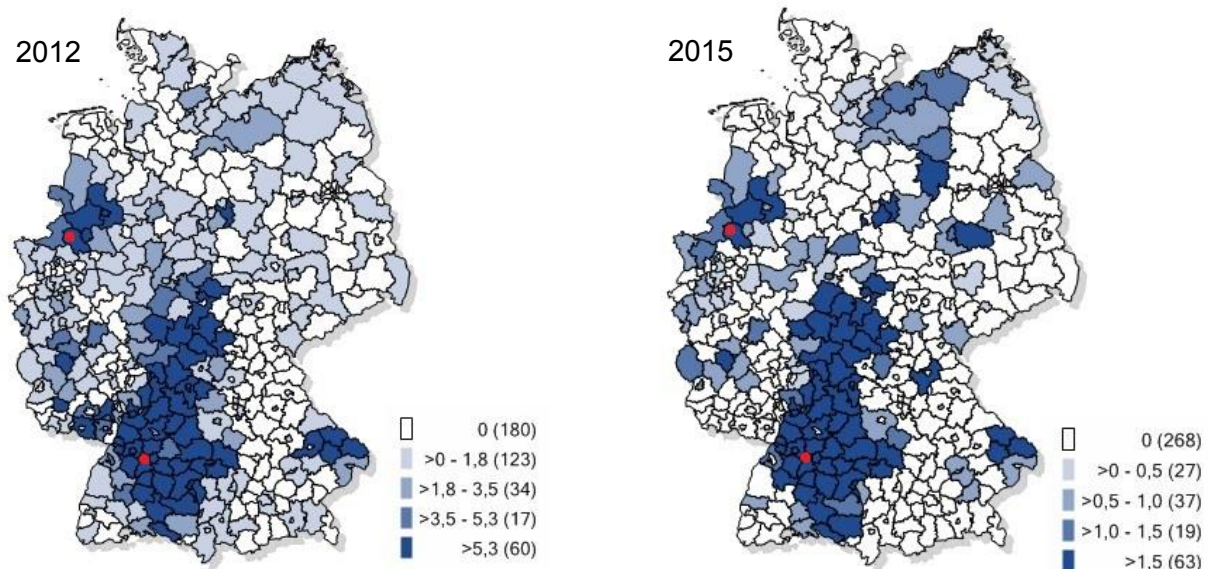
### 4.3 Validierung eines PUUV-Schnelltests für Rötelmäuse für die Anwendung in Deutschland

#### Hantavirussituation in den Jahren 2013-2015

Nach dem Hantavirusausbruchsjahr 2012 mit deutschlandweit insgesamt 2.825 gemeldeten Fällen, der bisher höchsten Zahl seit Einführung der Meldepflicht im Jahr 2001, wurden in den darauffolgenden Jahren insgesamt nur 161, 571 bzw. 823 Fälle registriert (SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 21.06.2016). Während im Jahr 2012 in Baden-Württemberg 1.694 Fälle gemeldet worden waren, traten in den drei darauffolgenden Jahren 44, 224 bzw. 472 Fälle auf. In Nordrhein-Westfalen wurden in den Jahren 2012-2015 insgesamt 199, 22, 160 bzw. 62 Fälle berichtet. Die geografische Verteilung der Fälle in den Jahren 2012-2015 unterschied sich kaum, wobei

die Landkreise des Monitorings (Coesfeld, Böblingen/Ludwigsburg) in allen Jahren betroffen waren (Abbildung 10).

Abbildung 10: Vergleich der gemeldeten Hantavirusfälle in den Jahren 2012 und 2015. Die Monitoringorte sind durch rote Punkte hervorgehoben.



Quelle: SurvStat@RKI 2.0, <https://survstat.rki.de>, Abfragedatum: 21.06.2016

### **Aufzählung der wichtigsten wissenschaftlich-technischen Ergebnisse und anderer wesentlicher Ergebnisse**

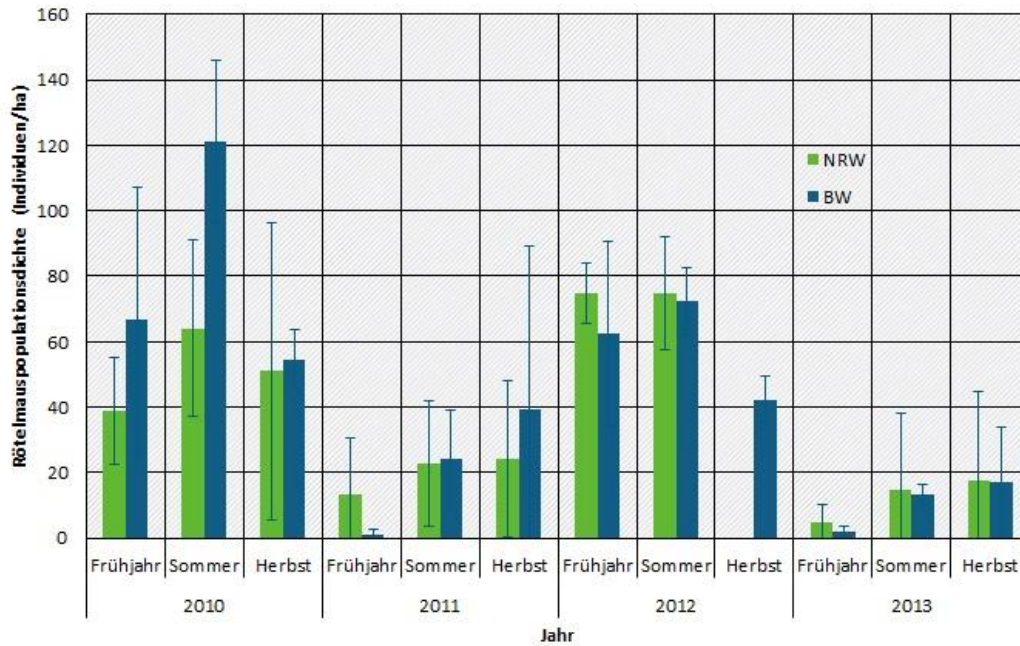
Die Fänge in Baden-Württemberg und Nordrhein-Westfalen wurden gemeinsam vom JKI und FLI durchgeführt. Insgesamt wurden 341 Rötelmäuse gefangen und beprobt, von denen 111 aus Nordrhein-Westfalen und 230 aus Baden-Württemberg stammten. Bei den Fängen im Frühjahr 2013 wurde in beiden Bundesländern nur eine sehr geringe Zahl an Rötelmäusen gefangen, was auf einen Populationszusammenbruch nach dem Ausbruchsjahr 2012 hindeutet (Abbildung 11). Bis zum Sommer 2013 stiegen die Fangzahlen auf 27 Tiere in Nordrhein-Westfalen und 21 Tiere in Baden-Württemberg an, wobei die Fangzahlen bis zum Herbst 2013 stagnierten. Aufgrund der geringen Fangzahlen in 2013 (104 Rötelmäuse) wurden weitere Fänge im Sommer und Herbst 2014 sowie Frühjahr 2015 durchgeführt.

Die serologische Hantavirusuntersuchung erfolgte mittels ELISA-Verfahren unter Verwendung von rekombinanten Nukleokapsidproteinen von drei verschiedenen PUUV-Stämmen. Dabei handelte es sich um das Protein des PUUV-Stammes Sotkamo (SOT) (Brummer-Korvenkontio et al. 1982; Razanskiene et al. 2004); ein Protein dieses finnischen Stammes wird auch im kommerziellen Schnelltest verwendet (Sirola et al. 2004). Als Vergleichsantigene wurden Nukleokapsidproteine eines PUUV-Stammes aus Schweden, Stamm Vranica-Hällnäs (VRA) (Dargeviciute et al. 2002; Reip et al. 1995) sowie des in Deutschland gefundenen Stammes BAWA (Mertens et al. 2011b) verwendet. Von den 341 Blutproben wurden alle mit dem BAWA-Antigen, aber nur 237 Proben mit SOT-Antigen bzw. 104 Proben mit VRA-Antigen analysiert.

Unter Verwendung des BAWA-Antigens waren 35 der 341 (10%) Proben serologisch reaktiv, während eine Probe eine fragliche Reaktion zeigte. Die ELISA-Untersuchung mit dem VRA-Antigen zeigte 10 von 104 (10%) reaktive Proben, von denen 2 Proben fraglich waren; bei Anwendung des ELISA mit dem SOT-Antigen waren 25 von 237 (11%) Proben reaktiv und davon 2 Proben fraglich. Während sich die

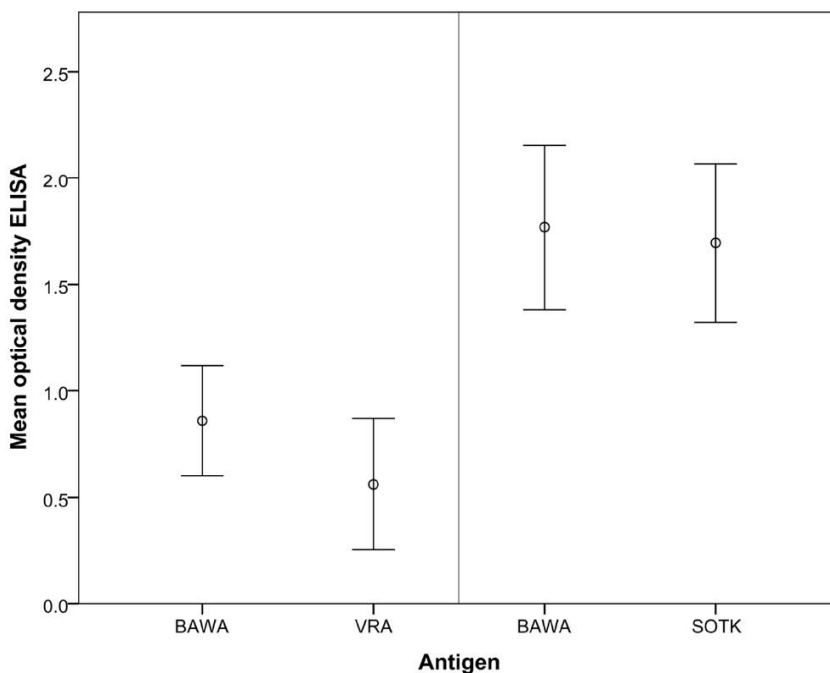
optische Dichte-Werte der Proben zwischen dem BAWA- und SOT-Antigen nur geringfügig unterschieden ( $T_{24}=1,90$ ,  $p>0,05$ ), zeigten die mittleren optischen Dichte-Werte für BAWA und VRA deutliche Unterschiede ( $T_9=2,88$ ,  $p=0,02$ ) (Abbildung 12).

Abbildung 11: Populationsdichte der Röteldmaus im Frühjahr, Sommer und Herbst 2013 in Nordrhein-Westfalen (NW) und Baden-Württemberg (BW). Zum Vergleich sind die Dichten aus den vergangenen Jahren gezeigt.



Quelle: eigene Darstellung Julius Kühn-Institut

Abbildung 12: Mittlere optische Dichte-Werte für die ELISAs zum Nachweis PUUV-spezifischer Antikörper in Röteldmäusen unter Verwendung der BAWA-, VRA- und SOT-Antigene.



Quelle: Reil et al. (2017a)

Tabelle 6: Reaktivitätsvergleich der im ELISA und Schnelltest positiv bzw. fraglich getesteten Tiere.

Fläche/Saison	Chip	Geschl.	ST-Messwert	ST-Ergebnis	ELISA-Ergebnis		
					BAWA	VRA	SOT
Billerbeck 1/F2013	29A58	m	13	fragl	pos	pos	
Billerbeck 1/F2013	A4B26	m	14	fragl	pos	pos	
Billerbeck 1/S2013	8ECA8	m	0	neg	pos	pos	
Billerbeck 1/S2013	A6F95	m	24	pos	pos	pos	
Billerbeck 1/S2013	9062D	m	8	fragl	pos	pos	
Billerbeck 1/H2013	2D4EE	m	22	pos	pos	fragl	
Billerbeck 1/H2013	90E07	m	58	pos	pos	pos	
Billerbeck 1/H2013	2C2E5	f	51	pos	pos	pos	
Billerbeck 1/H2013	2D8F5	f	58	pos	pos	fragl	
Billerbeck 1/H2013	29E22	f	90	pos	pos	pos	
Weissach/S2014	90E03	m	11	fragl	pos		pos
Heimerd. 2/S2014	2E0AF	m	9	fragl	pos		pos
Heimerd. 1/S2014	911E8	m	35	pos	pos		fragl
Heimerd. 2/S2014	8F1DB	m	6	fragl	pos		pos
Heimerd. 2/S2014	90FE5	f	63	pos	pos		pos
Heimerd. 1/S2014	8F460	m	0	neg	pos		pos
Heimerd. 2/S2014	2AF8C	f	132	pos	neg		neg
Heimerd. 2/S2014	914F8	f	12	fragl	neg		neg
Heimerd. 1/S2014	9017F	m	12	fragl	neg		neg
Billerbeck 1/H2014	29021	f	9	fragl	pos		pos
Billerbeck 2/H2014	8EDE3	f	91	pos	pos		pos
Billerbeck 2/H2014	8EDE6	f	121	pos	pos		pos
Billerbeck 2/H2014	9137F	m	22	pos	pos		pos
Heimerd. 1/H2014	29884	f	8	fragl	pos		pos
Heimerd. 1/H2014	2C7DC	f	36	pos	pos		pos
Heimerd. 1/H2014	8EC9F	f	87	pos	pos		pos
Heimerd. 1/H2014	8F460	m	173	pos	pos		pos
Heimerd. 1/H2014	8FD41	m	63	pos	pos		pos
Heimerd. 1/H2014	914CA	m	82	pos	pos		pos
Heimerd. 1/H2014	916C4	m	103	pos	pos		pos
Weissach/H2014	8F5BE	m	4	neg	pos		pos
Billerbeck 2/F2015	90762	f	55	pos	pos		pos
Billerbeck 2/F2015	8F1F7	f	135	pos	pos		pos
Billerbeck 2/F2015	8F338	m	0	neg	fragl		fragl
Billerbeck 2/F2015	8FEC0	f	167	pos	pos		pos
Billerbeck 2/F2015	90BC3	m	13	fragl	pos		pos
Billerbeck 2/F2015	915CA	m	176	pos	pos		pos
Billerbeck 2/F2015	A6086	f	28	pos	pos		pos

Quelle: eigene Darstellung *Julius Kühn-Institut*, (f = weiblich, m = männlich, pos = positiv, neg = negativ, fragl = fraglich, ST = Schnelltest, BAWA = PUUV-Stamm aus Bayern, VRA = PUUV-Stamm aus Schweden, SOT = PUUV-Stamm aus Finnland)

Die Felduntersuchungen mittels Schnelltest wurden durch das JKI durchgeführt. hierbei 23/341 Proben mit dem Schnelltest als PUUV-seropositiv ermittelt ein fragliches Ergebnis, wurden aber durch die die messbare Membranreaktion des formalen Schwellenwertes als seropositiv betrachtet, was so zu einer durch teilten PUUV-Seroprävalenz von 10 % (34/341) führte. In Tabelle 6 ist ein Ver- chnungsergebnisse für ELISA- und Schnelltestuntersuchungen gezeigt. Ein Ver- chnungsergebnisse der ELISAs mit den drei verschiedenen Antigenen ergab für den Sensitivität von 88-90%, eine Spezifität von 99-100% und eine Testeffektivität von 93-95% (

Tabelle 7,

Tabelle 8) (Reil et al. 2017a).

Tabelle 7: Kontingenz-Tabelle des McNemar-Tests zur Validierung diagnostischer Verfahren (pos = positiv, neg = negativ).

		ELISA		
		pos (BAWA / VRA / SOTK)	neg (BAWA / VRA / SOTK)	(BAWA / VRA / SOTK)
Schnelltest	pos	31/ 9 / 22 A - richtig pos	3 / 0 / 3 B - falsch pos	34 / 9 / 25
	neg	4 / 1 / 3 C - falsch neg	303 / 94 / 209 D - richtig neg	307 / 95 / 212
		35 / 10 / 25	306 / 94 / 212	341 / 104 / 237

Quelle: eigene Darstellung *Julius Kühn-Institut*

Tabelle 8: Ergebnisse der Schnelltest-Validierung gegen ELISA mit unterschiedlichen PUUV-Stämmen (BAWA, VRA, SOTK). Sensitivität = richtig-positive Rate - Anteil der Positiven, die auch als positiv erkannt werden, Spezifität = richtig-negative Rate - Anteil der Negativen, die auch als negativ erkannt werden.

		BAWA	VRA	SOTK
Sensitivität X	$A/(A+C)$	88.6%	90.0%	88.0%
Spezifität Y	$D/(B+D)$	99.0%	100.0%	98.6%
Test-Effektivität	$(X+Y)/2$	93.8%	95.0%	93.3%

Quelle: eigene Darstellung *Julius Kühn-Institut*, (A-D siehe Tabelle 7)

## 5 Schlussfolgerungen

### *Rötelmausabundanz*

Es konnte ein wetterbasiertes Prognosemodell für die kleinräumige Entwicklung der Rötelmauspopulationsdynamik entwickelt und an bestehenden Daten validiert werden. Wetterparameter aus bis zu zwei vorangegangenen Jahren haben offensichtlich einen entscheidenden Einfluss auf Rötelmausabundanzen.

Das Prognosemodell wurde auf der kleinstmöglichen räumlichen Ebene – der Kreisebene – erstellt. Jedoch konnte aufgrund der Datenlage und der Analyseergebnisse nicht Gesamtdeutschland, sondern nur ein Teilbereich in Norddeutschland abgebildet werden.

Der entscheidende Parameter (hier Sonnenscheindauer im September bzw. Spätsommer), der niedrige/mittlere und hohe/sehr hohe Abundanzen des Nagetierreservoirs voneinander trennt (Abbildung 5), liegt auch in dieser Studie im Vorjahr der entscheidenden Buchenfruktifikation. Auch die anderen beiden Parameter sind in dem Zeitraum vor der entscheidenden Vorjahres-Fruktifikation zu finden, sodass diese CART-Analyse erneut den starken Einfluss der Buchenfruktifikation auf die Populationsdynamik der Rötelmaus im Folgejahr unterstreicht. Die ermittelten Wetterparameter scheinen demnach einen vor allem indirekten Einfluss über die Nahrungsverfügbarkeit auf die Rötelmausabundanz auszuüben.

### *Humane PUUV-Inzidenz*

Es konnten bestimmte Wetterkonstellationen ermittelt werden, die eng mit humanen PUUV-Inzidenzen korrelieren. Dieses wetterbasierte Prognosemodell wurde erfolgreich an bestehenden Daten validiert. Da humane PUUV-Inzidenzen eng mit dem Vorkommen des Nagetierreservoirs Rötelmaus korrelieren (Reil et al. 2015), haben die ermittelten Parameter aus bis zu zwei vorangegangenen Jahren offensichtlich einen ebenso entscheidenden Einfluss auf humane PUUV-Inzidenzen wie auf die Abundanz des Nagetierreservoirs (s. o.).

Durch Austausch der Zielvariable Rötelmausabundanz gegen humane PUUV-Inzidenz bei den Analysen zur Entwicklung eines Prognosemodells auf Kreisebene konnte die Anzahl der Kreise von 34 und 21 Kreisen in Nord- und Süddeutschland auf 57 und 78 deutlich erhöht werden. Dadurch wurden die geographischen Regionen wesentlich besser abgedeckt. Zudem konnte hierbei auch für Süddeutschland erfolgreich ein entsprechendes Prognosemodell entwickelt werden.

Entscheidende Parameter in Nord- und Süddeutschland trennen niedrige, mittlere, hohe und sehr hohe humane PUUV-Inzidenzen gut voneinander auf. Regionsübergreifend sind 6 von 7 Wetterparameter vor der jeweils entscheidenden Vorjahres-Buchenfruktifikation zu finden, sodass auch hier offensichtlich indirekte Effekte vorherrschen und somit die Bedeutung der Buchenmast als Nahrungsgrundlage für die Rötelmaus als Überträger des PUUV auf den Menschen unterstrichen wird.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eindeutige Wetterszenarien, die einerseits mit dem Vorkommen der PUUV-übertragenden Rötelmaus (Norddeutschland) und andererseits mit den humanen PUUV-Inzidenzen (Nord- und Süddeutschland) korrelieren, ermittelt werden konnten. Dies ist besonders unter dem Aspekt des voranschreitenden Klimawandels von Bedeutung, der Änderungen in den relevanten Wetterparametern hervorrufen könnte. Solche statistisch nachgewiesenen eindeutigen Zusammenhänge zwischen Wetterkonstellationen und dem Auftreten des Nagetierreservoirs Rötelmaus bzw. der humanen PUUV-Infektionen bieten die Voraussetzung dafür, in diesem Zusammenhang Anpassungsstrategien an sich ändernde Klimabedingungen zu konzipieren.

Das RBHC ist ein eher neuartiger Analyseansatz, der sich auf die Ökologie des Erregers (PUUV) konzentriert. Das RBHC unterstützt Modellierungen von Einflussfaktoren auf die Pathogenübertragung indem es hilft, aus der Fülle von verfügbaren Umweltparametern die ökologisch relevanten Größen zu ermitteln. Solche spezifischen Umweltparameter können sich darüber hinaus in Bezug auf ihren Effekt auf die jeweilige Ressource Virus, Nagetierwirt oder Mensch gegenseitig ergänzen. Das RBHC ermöglicht demnach eine systematische Zuordnung von Umweltparametern zu entsprechenden Hypothesen und letztlich aussagekräftigere Schlussfolgerungen aus den Modellresultaten. Die Parametereffekte können hierbei - je nachdem welche Ressource betroffen ist - variieren (z. B. Anzahl trockener Tage = ungünstig für Krankheitserreger, aber günstig für Outdoor-Aktivitäten des Menschen). Die bisherigen Ergebnisse dieser Untersuchung (Tabelle 4), scheinen die ökologischen Erwartungen sehr gut zu erfüllen. Die hypothetischen Einflüsse der signifikanten Klima- und Landschaftsparameter (Tabelle 1) wurden alle bestätigt (Tabelle 4 -  $n/30 \geq 25$ ). Dabei wurde auch die vermutete Wirkrichtung (positiv bzw. negativ) für PUUV und/oder Nagetierwirt bestätigt. Es ließen sich relevante Umweltparameter (vorläufige Ergebnisse: Bodenfeuchte-Index, Niederschlag, kürzeste Entfernung zwischen Wäldern, Laubwaldanteil und Maximumtemperatur im Sommer) mit Vorhersagekraft für das PUUV-Infektionsrisiko für den Menschen aufdecken. Die hier gewonnenen Modellergebnisse können die Entwicklung eines Prognosesystems für potenzielle PUUV-Epidemien fördern, was großen Nutzen für das Gesundheitswesen haben dürfte. Dies betrifft auch mögliche Auswirkungen des Klimawandels auf das Risiko für PUUV-Epidemien in der Zukunft.

Die Validierung des PUUV-Schnelltests anhand von Rötelmausproben aus zwei PUUV-Endemiegebieten in Deutschland unter Verwendung von Standard-ELISA-Verfahren ergab eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse. Unabhängig vom im ELISA verwendeten Antigen, wurde bei dieser vergleichenden Untersuchung für den Schnelltest eine Testeffektivität von 93-95% bestimmt. Basierend auf diesen Ergebnissen und einer vorhergehenden Studie von Rötelmäusen in der Stadt Köln (Essbauer et al., 2007) scheint der Schnelltest für Felduntersuchungen von Rötelmäusen geeignet zu sein, um eine schnelle Bestimmung der PUUV-Prävalenz in Rötelmauspopulationen vornehmen und somit die Gefährdung der Bevölkerung ermitteln und entsprechende Vorsorgemaßnahmen ergreifen zu können.

Die hier gewonnenen Erkenntnisse können die Grundlage für ein Vorwarnsystem für humane PUUV-Infektionen bilden. Durch die wetterbasierten Prognosemodelle für das Vorkommen der Rötelmaus bzw. für humane PUUV-Inzidenzen selbst können Vorhersagen über mögliche Populationsausbrüche (Massenvermehrungen) des PUUV-Nagetierreservoirs bzw. über PUUV-Epidemien innerhalb Deutschlands ein halbes bis eineinhalb Jahre im Voraus und auf kleiner räumlicher Ebene (Kreisebene) gemacht werden. In Kombination mit den Erkenntnissen der RBHC-Analysen könnten sich die hier entwickelten wetterbasierten Prognosemodelle zukünftig möglicherweise noch anpassen bzw. erweitern lassen und dadurch deren Vorhersagekraft gesteigert werden. Mit Hilfe des PUUV-Schnelltest lässt sich im Fall eines vorhergesagten Anstiegs des Rötelmausvorkommens bzw. humaner PUUV-Infektionen kurzfristig das Vorkommen des PUUV selbst mit hoher Testgenauigkeit innerhalb möglicher Wirtspopulationen identifizieren. Denn nur bei tatsächlicher Virusprävalenz besteht ein reelles Infektionsrisiko für den Menschen. Mit Ausblick auf sich ändernde klimatische Bedingungen in der Zukunft bietet solch ein Vorwarnsystem die Möglichkeit, rechtzeitig entsprechende Gesundheitsdienste sowie die Bevölkerung zu sensibilisieren, um Präventivmaßnahmen zu ergreifen und so mögliche PUUV-Epidemien einzudämmen. Vermutlich kann das System PUUV-Rötelmaus-Mensch als Modellsystem für andere Nagetier-übertragene Pathogene mit hoher Wirtsspezifität verwendet werden, um auch über Hantaviren hinaus Prognosemodelle zu entwickeln.



## 6 Projektbezogene Publikationen

Drei Übersichtsarbeiten wurden gemeinsam mit dem Nationalen Konsiliarlaboratorium für Hantaviren an der Charité Berlin publiziert (Krüger et al., 2013; Ulrich et al., 2013a, 2013b). Darüber hinaus wurden unter Beteiligung der Gruppen am JKI und FLI zwei Hantavirus-Übersichtsartikel verfasst, bei denen auch der Einfluss der Nagetierpopulationsdynamik auf die Häufigkeit humaner Hantavirusinfektionen dargestellt wurde (Schlegel et al., 2014; Imholt et al., 2014). Eine Originalpublikation prognostizierte für das Jahr 2015 einen Anstieg der Zahl der gemeldeten Hantavirus-Fälle (Reil et al., 2016). Die Originaldaten der Schnelltest-Validierung dieses Vorhabens sind bereits publiziert worden (Reil et al., 2017b).

Die im Rahmen des Monitorings gesammelten Proben wurden im Rahmen des Netzwerkes „Nagetierübertragene Pathogene“ auch für Untersuchungen zu anderen Erregern verwendet. So konnten in den Nagetierproben neue Brucellenarten identifiziert werden (Hammerl et al., 2015) und Giardien untersucht werden (Helmy et al., *in Vorb.*).

Drewes, S., Sheikh Ali, H., Saxenhofer, M., Rosenfeld, U.M., Binder, F., Cuypers, F., Schlegel, M., Röhrs, S., Heckel, G., Ulrich, R.G. (2017) Host-associated absence of human Puumala virus infections in northern and eastern Germany. *Emerging Infectious Diseases* 23(1): 83-86.

Drewes, S., Turni, H., Rosenfeld, U.M., Obiegala, A., Straková, P., Imholt, C., Glatthaar, E., Dressel, K., Pfeffer, M., Jacob, J., Wagner-Wiening, C., Ulrich, R.G. (2016) Reservoir-driven heterogeneous distribution of recorded human Puumala virus cases in South-West Germany. *Zoonoses Public Health*. Doi: 10.1111/zph.12319

Fischer, S., Mayer-Scholl, A., Imholt, C., Spierling, N.G., Heuser, E., Schmidt, S., Reil, D., Rosenfeld, U.M., Jacob, J., Nöckler, K., Ulrich, R.G. (2017) *Leptospira* genomospecies and sequence type prevalence in small mammal populations in Germany. *Vector-borne and Zoonotic Diseases, in Vorb.*

Hammerl, J. A., Ulrich, R. G., Imholt, C., Scholz, H. C., Jacob, J., Kratzmann, N., Nöckler K., Al Dahouk, S. (2015) Molecular survey on brucellosis in rodents and shrews – natural reservoirs of novel brucella species in Germany? *Transboundary and Emerging Diseases*. Doi: 10.1111/tbed.12425

Helmy, Y.A., Spierling, N.G., Schmidt, S., Rosenfeld, U.M., Reil, D., Imholt, C., Jacob, J., Ulrich, R.G., Aebischer, T., Klotz, C. (2016) Prevalence and distribution of Giardia species in wild rodents in Germany. *Parasites & Vectors, in Vorb.*

Imholt, C., Reil, D., Plasil, P., Rödiger, K., Jacob, J. (2016) Long-term population patterns of rodents and associated damage in German forestry. *Pest Management Science*. Doi: 10.1002/ps.4325

Imholt, C., Reil, D., Eccard, J. A., Jacob, D., Hempelmann, N., & Jacob, J. (2015) Quantifying the past and future impact of climate on outbreak patterns of bank voles (*Myodes glareolus*). *Pest Management Science* 71(2): 166-172.

Imholt, C., Essbauer, S., Jacob, J., Ulrich, R.G. (2014). Klima, Nagetiere und Nagetier-assoziierte Krankheitserreger. In: Lozán, J.L., Grassl, H., Karbe, L., Jendritzky, G. (Hrsg.). *Warnsignal Klima: Gefahren für Pflanzen, Tiere und Menschen*. 2. Auflage. Elektronische Veröffentlichung (Kap. 3.2.19) – [www.warnsignale.uni-hamburg.de](http://www.warnsignale.uni-hamburg.de).

Jacob, J., Ulrich, R.G., Freise, J., Schmolz, E. (2014). Monitoring von gesundheitsgefährdenden Nagetieren: Projekte, Ziele und Ergebnisse. *Bundesgesundheitsbl. - Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz* 57: 511-518.

Krüger, D.H., Ulrich, R.G., Hofmann, J. (2013). Hantaviren als zoonotische Krankheitserreger in Deutschland. *Dtsch. Aerztebl. Int.* 110: 461-467.

- Nainys, J., Timinskas, A., Schneider, J., Ulrich, R.G., Gedvilaite, A. (2015) Identification of two novel members of the tentative genus *Wukipolyomavirus* in wild rodents. PLoS One 10(10). Doi: 10.1371/journal.pone.0140916
- Notz, E., Imholt, C., Reil, D., Jacob, J. (2017) Application of automated sensor traps for mammal field studies. Wildlife Research. Doi: 10.1071/WR16192
- Notz, E. (2015) Assessing habitat use and activity in woodland and grassland rodents using a new sensor based monitoring system. Materarbeit, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster.
- Pelzer, L. (2015) Infektionsgefahr in Mehrfachlebensfallen und Aktivitätsunterschiede bei Rötelmäusen (*Myodes glareolus*) in Bezug auf das Puumala-Virus. Bachelorarbeit, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster.
- Reil, D., Rosenfeld, U.M., Imholt, C., Schmidt, S., Ulrich, R.G., Eccard, J.A., Jacob, J. (2017a) Puumala hantavirus infections in bank vole populations: host and virus dynamics in Central Europe. BMC Ecology 17(9). Doi: 10.1186/s12898-017-0118-z
- Reil, D., Imholt, C., Rosenfeld, U.M., Drewes, S., Fischer, S., Heuser, E., Petraityte-Burneikiene, R., Ulrich, R.G., Jacob, J. (2017b) Validation of the Puumala virus rapid field test for bank voles in Germany. Epidemiology and Infection 145(3): 434-439. Doi: 10.1017/S0950268816002557
- Reil, D., Imholt, C., Drewes, S., Ulrich, R.G., Eccard, J.A., Jacob, J. (2016) Environmental conditions in favour of a hantavirus outbreak in 2015 in Germany? Zoonoses and Public Health 63(2): 83-88. Doi: 10.1111/zph.12217
- Reil, D., Imholt, C., Eccard, J.A., Jacob, J. (2015) Beech fructification and bank vole population dynamics - combined analyses of promoters of human Puumala virus infections in Germany. PLoS One 10(7), e0134124. Doi: 10.1371/journal.pone.0134124
- Schlegel, M., Jacob, J., Krüger, D.H., Rang, A., Ulrich, R.G. (2014). Hantavirus emergence in rodents, insectivores and bats: What comes next? In: The Role of Animals in Emerging Viral Diseases (ed. N. Johnson), Elsevier, Academic Press, Amsterdam, Boston, Heidelberg, London, New York, Oxford, Paris, San Diego, San Francisco, Singapore, Sydney, Tokyo, pp. 235-292.
- Ulrich, R.G., Essbauer, S.S., Krüger, D.H., Pfeffer, M., Nöckler, K. (2013a). Nagetier-übertragene Zoonoseerreger in Deutschland. Arzneimittel-, Therapie-Kritik & Medizin und Umwelt. Folge 1: 207-232.
- Ulrich, R.G., Imholt, C., Krüger, D.H., Krautkrämer, E., Scheibe, T., Eßbauer, S.S., Pfeffer, M. (2013b). Hantaviren in Deutschland: Gefahren für Zoo-, Heim-, Haus- und Nutztier? Berl. Münchn. Tierärztl. WoSchr. 126: 514-526.

## 7 Quellenverzeichnis

- Amirpour Haredasht S. et al. (2013): Model-based prediction of nephropathia epidemica outbreaks based on climatological and vegetation data and bank vole population dynamics. *Zoonoses and Public Health* 60:461-477.
- Boone I. et al. (2012): Rise in the number of notified human hantavirus infections since October 2011 in Baden-Württemberg, Germany. *Euro.Surveill* 17.
- Brummer-Korvenkontio M., Henttonen H., Vaheri A. (1982): Hemorrhagic fever with renal syndrome in Finland: ecology and virology of nephropathia epidemica. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 36:88-91.
- Clement J., Van der Groen G. (1987): Acute hantavirus nephropathy in Belgium: preliminary results of a sero-epidemiological study. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 212:251-263.
- Dargeviciute A. et al. (2002): Yeast-expressed Puumala hantavirus nucleocapsid protein induces protection in a bank vole model. *Vaccine* 20:3523-3531.
- Dennis R.L., Shreeve T.G., Van Dyck H. (2003): Towards a functional resource-based concept for habitat: a butterfly biology viewpoint. *Oikos* 102:417-426.
- Dennis R.L., Shreeve T.G., Van Dyck H. (2006): Habitats and resources: the need for a resource-based definition to conserve butterflies. *Biodiversity and Conservation* 15:1943-1966.
- Drewes S. et al. (2017): Host-associated absence of human Puumala virus infections in northern and eastern Germany. *Emerging Infectious Diseases* 23:83-86.
- Drewes S. et al. (2016): Reservoir-driven heterogeneous distribution of recorded human *Puumala virus* cases in South-West Germany. *Zoonoses and Public Health* in press.
- Eccard J.A., Ylönen H. (2001): Initiation of breeding after winter in bank voles: effects of food and population density. *Canadian Journal of Zoology* 79:1743-1753.
- Elith J., Leathwick J.R., Hastie T. (2008): A working guide to boosted regression trees. *Journal of Animal Ecology* 77:802-813.
- Essbauer S. et al. (2006): A new Puumala hantavirus subtype in rodents associated with an outbreak of nephropathia epidemica in South-East Germany in 2004. *Epidemiology and Infection* 134:1333-1344.
- Essbauer S.S. et al. (2007a): Aufklärung von ungewöhnlichen Krankheitsausbrüchen: Zum Ausbruch von Puumala Virus-bedingter Nephropathia epidemica in einer deutschen Großstadt. *Wehrmedizinische Monatsschriften* 51:325-329.
- Essbauer S.S. et al. (2007b): Nephropathia epidemica in metropolitan area, Germany. *Emerging Infectious Diseases* 13:1271-1273.
- Ettinger J. et al. (2012): Multiple synchronous outbreaks of Puumala virus, Germany, 2010. *Emerging Infectious Diseases* 18:1461-1464.
- Faber M. et al. (2010): Steep rise in notified hantavirus infections in Germany, April 2010. *Eurosurveillance* 15.
- Fawcett T. (2006): An introduction to ROC analysis. *Pattern recognition letters* 27:861-874.
- Glass G.E. et al. (2000): Using remotely sensed data to identify areas at risk for hantavirus pulmonary syndrome. *Emerging Infectious Diseases* 6:238.
- Gurnell J. (1993): Tree seed production and food conditions for rodents in an oak wood in southern England. *Forestry* 66:291-315.
- Hartemink N., Vanwambeke S.O., Purse B.V., Gilbert M., Van Dyck H. (2015): Towards a resource-based habitat approach for spatial modelling of vector-borne disease risks. *Biological Reviews* 90:1151-1162.
- Hofmann J. et al. (2008): Hantavirus outbreak, Germany, 2007. *Emerging Infectious Diseases* 14:850-852.
- Imholt C., Esther A., Perner J., Jacob J. (2011): Identification of weather parameters related to regional population outbreak risk of common voles (*Microtus arvalis*) in Eastern Germany. *Wildlife Research* 38:551-559.

- Imholt C., Reil D., Eccard J.A., Jacob D., Hempelmann N., Jacob J. (2015): Quantifying the past and future impact of climate on outbreak patterns of bank voles (*Myodes glareolus*). *Pest Management Science* 71:166-172.
- Imholt C., Reil D., Plašil P., Rödiger K., Jacob J. (2016): Long-term population patterns of forest rodents and associated damage in German forestry. *Pest Management Science* accepted.
- Jacob J. (1998): Gibt es in Thüringen 1998 eine Feldmausgradation? - Die Auswirkung von Extensivierung auf die Bestandsentwicklung. *Landschaftspflege und Naturschutz in Thüringen* 35:55-57.
- Jacob J. (2003a): Body weight dynamics of common voles in agro-ecosystems. *Mammalia* 67:559-566.
- Jacob J. (2003b): Short-term effects of farming practices on populations of common voles. *Agriculture Ecosystems and Environment* 95:321-325.
- Jacob J., Halle S. (2001) The importance of land management for population parameters and spatial behaviour in common voles (*Microtus arvalis*). *Advances in Vertebrate Pest Management II*. Filander Verlag, Fürth, Deutschland, pp 319-330
- Jacob J., Hempel N. (2003): Effects of farming practices on spatial behaviour of common voles. *Journal of Ethology* 21:45-50.
- Jansen A., Frank C., Koch J., Stark K. (2008): Surveillance of vector-borne diseases in Germany: trends and challenges in the view of disease emergence and climate change. *Parasitology Research* 103:11-17.
- Kallio E.R. et al. (2009): Cyclic hantavirus epidemics in humans - predicted by rodent host dynamics. *Epidemics* 1:101-107.
- Kallio E.R. et al. (2006): Prolonged survival of Puumala hantavirus outside the host: evidence for indirect transmission via the environment. *Journal of General Virology* 87:2127-2134.
- Kausrud K.L. et al. (2008): Linking climate change to lemming cycles. *Nature* 456:93-97.
- Klempa B., Meisel H., Räh S., Bartel J., Ulrich R., Krüger D.H. (2003): Occurrence of renal and pulmonary syndrome in a region of northeast Germany where Tula hantavirus circulates. *Journal of Clinical Microbiology* 41:4894-4897.
- Klempa B., Radosa L., Krüger D.H. (2013): The broad spectrum of hantaviruses and their hosts in Central Europe. *Acta Virologica* 57:130-137.
- Korpimäki E., Brown P.R., Jacob J., Pech R.P. (2004): The puzzles of population cycles and outbreaks of small mammals solved? *Bioscience* 54:1071-1079.
- Linard C., Tersago K., Leirs H., Lambin E.F. (2007): Environmental conditions and Puumala virus transmission in Belgium. *International Journal of Health Geographics* 6:1.
- Meisel H., Lundkvist Å., Gantzer K., Bär W., Sibold C., Krüger D. (1998): First case of infection with hantavirus Dobrava in Germany. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 17:884-885.
- Mertens M. et al. (2011a): Seroprevalence study in forestry workers of a non-endemic region in eastern Germany reveals infections by Tula and Dobrava-Belgrade hantaviruses. *Medical Microbiology and Immunology* 200:263-268.
- Mertens M. et al. (2011b): Phylogenetic analysis of Puumala virus subtype Bavaria, characterization and diagnostic use of its recombinant nucleocapsid protein. *Virus Genes* 43:177-191.
- Olsson G.E. et al. (2003): Human hantavirus infections, Sweden. *Emerging Infectious Diseases* 9:1395.
- Olsson G.E., Olsson G.E., White N., Hjältén J., Ahlm C. (2005): Habitat factors associated with bank voles (*Clethrionomys glareolus*) and concomitant hantavirus in northern Sweden. *Vector-borne and Zoonotic Diseases* 5:315-323.
- Övergaard R., Gemmel P., Karlsson M. (2007): Effects of weather conditions on mast year frequency in beech (*Fagus sylvatica* L.) in Sweden. *Forestry* 80:553-563.
- Pounder K.C. et al. (2013): Novel hantavirus in field vole, United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases* 19:673-675.
- Razanskiene A. et al. (2004): High yields of stable and highly pure nucleocapsid proteins of different hantaviruses can be generated in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Biotechnology* 111:319-333.

- Reil D., Imholt C., Drewes S., Ulrich R., Eccard J., Jacob J. (2016): Environmental conditions in favour of a hantavirus outbreak in 2015 in Germany? *Zoonoses and Public Health* 63:83-88.
- Reil D., Imholt C., Eccard J.A., Jacob J. (2015): Beech fructification and bank vole population dynamics - combined analyses of promoters of human Puumala virus infections in Germany. *PLoS One* 10:1-14.
- Reil D. et al. (2017a): Validation of the Puumala virus rapid field test for bank voles in Germany. *Epidemiology & Infection* 145:434-439.
- Reil D. et al. (2017b): Puumala hantavirus infections in bank vole populations: host and virus dynamics in Central Europe. *Bmc Ecology* 17:9.
- Reip A. et al. (1995): Coding strategy of the S and M genomic segments of a hantavirus representing a new subtype of the Puumala serotype. *Archives of Virology* 140:2011-2026.
- Sauvage F., Langlais M., Pontier D. (2007): Predicting the emergence of human hantavirus disease using a combination of viral dynamics and rodent demographic patterns. *Epidemiology and Infection* 135:46-56.
- Schlegel M. et al. (2009): Dobrava-Belgrade virus spillover infections, Germany. *Emerg Infect Dis* 15:2017-2020.
- Singleton G.R., Brown P.R., Pech R.P., Jacob J., Mutze G.J., Krebs C.J. (2005): One hundred years of eruptions of house mice in Australia - a natural biological curio. *Biological Journal of the Linnean Society* 84:617-627.
- Sirola H. et al. (2004): Rapid field test for detection of hantavirus antibodies in rodents. *Epidemiology and Infection* 132:549-553.
- Ulrich R. et al. (2008): Network "Rodent-borne pathogens" in Germany: longitudinal studies on the geographical distribution and prevalence of hantavirus infections. *Parasitology Research* 103:121-129.
- Ulrich R.G. et al. (2009): Nagetiere und nagetierassoziierte Krankheitserreger - das Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“ stellt sich vor. *Bundesgesundheitsblatt* 52.
- Ulrich R.G. et al. (2004): Verbreitung von Hantavirusinfektionen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 47:661-670.
- Van Apeldoorn R., Oostenbrink W., Van Winden A., Van Der Zee F. (1992): Effects of habitat fragmentation on the bank vole, *Clethrionomys glareolus*, in an agricultural landscape. *Oikos* 65:265-274.
- Vanwambeke S.O., Zeimes C.B., Ulrich R.G., Reil D., Jacob J. (in Vorb.): A resource-based habitat concept to analyse heterogenous zoonotic disease data: spatial dynamics of hantavirus in Germany.
- Verhagen R., Leirs H., Tkachenko E., Vandergroen G. (1986): Ecological and epidemiologic data on Hantavirus in bank vole populations in Belgium. *Archives of Virology* 91:193-205.
- Zeimes C.B., Olsson G.E., Hjertqvist M., Vanwambeke S.O. (2014): Shaping zoonosis risk: landscape ecology vs. landscape attractiveness for people, the case of tick-borne encephalitis in Sweden. *Parasites & Vectors* 7:370.
- Zeimes C.B. et al. (2015): Landscape and regional environmental analysis of the spatial distribution of hantavirus human cases in Europe. *Frontiers in Public Health* 3.