

1 **Toskana-Virus-Meningoenzephalitis in Oberbayern**

2

3 Dr. med. Martina Wenzel^{1, *}, Dr. med. Ali Maisam Afzali^{1, 2, 3, *} (ORCID 0000-0002-3256-
4 5298), Dr. med. Dieter Hoffmann⁴ (ORCID 0000-0003-3566-3341), Dr. med. Sabine Zange⁵
5 (ORCID 000-001-8721-9248), Enrico Georgi⁵, Prof. Dr. med. Bernhard Hemmer^{1, 3} (0000-
6 0001-5985-6784)

7

8 ¹ Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität
9 München

10 ² Institut für Experimentelle Neuroimmunologie

11 ³ Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy)

12 ⁴ Institut für Virologie, Technische Universität und Helmholtz Zentrum München

13 ⁵ Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München

14 * Geteilte Autorenschaft

15

16

17 Korrespondenz: Bernhard Hemmer, Neurologische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der
18 Isar, Technische Universität München, Ismaninger Str. 22, 81675 München, Deutschland,
19 Tel +49-89-4140-4630, Fax +49-89-4140-7681, hemmer@tum.de

20 **Einleitung**

21 Das durch Sandmücken übertragene Toskana-Virus (TOSV), ein Phlebovirus aus der Familie
22 der *Phenuiviridae*, zählt in Endemiegebieten zu den häufigsten Erregern einer
23 Meningoenzephalitis (1). Kenntnisse über regionale Erreger sind im Hinblick auf die initiale
24 Behandlung von besonderer Bedeutung. Zuletzt mehrten sich Meldungen über die
25 Ausbreitung von Sandmücken (2), so dass eine endemische Zirkulation von TOSV auch in
26 Deutschland denkbar wäre.

27

28 **Methoden**

29 Im Rahmen einer retrospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie wurden im Zeitraum
30 von 2007 bis 2021 TOSV-Fälle sowie alle Patienten mit einer aseptischen Meningoenzephalitis
31 ohne Erregernachweis ermittelt. Eine TOSV-Meningitis wurde angenommen bei Nachweis von
32 TOSV-RNA im Liquor oder wenn in einem zweistufigen Verfahren der Antikörpernachweis aus
33 Serumproben (Indirekter Immunfluoreszenztest sowie Immunoblot) gelang. Als beweisend für
34 eine akute Infektion galt hierbei der Nachweis von TOSV IgM- und IgG-Antikörpern, in
35 Kombination mit einem vierfachen Titeranstieg der spezifischen Antikörper nach wiederholter
36 Untersuchung im Abstand von 2 - 3 Wochen. In die aseptische Meningitis-Kohorte ohne
37 Erregernachweis wurden Patienten > 18 Jahre mit einer nachgewiesenen Meningitis definiert
38 durch einen Symptomenkomplex aus Fieber, Kopfschmerzen oder Nackensteife ohne darüber
39 hinaus bestehendes neurologisches Herdsymptom sowie einer Liquorpleozytose von > 5
40 Zellen/ μ l eingeschlossen. Eine enzephalitische Mitbeteiligung definierten wir durch ein
41 zusätzlich bestehendes fokales neurologisches Defizit. Als Ausschlusskriterium definierten wir
42 den Nachweis oder das Vorhandensein einer konkurrierenden Ursache einer
43 Liquorpleozytose. Asservierte Liquor- und Serumproben der aseptischen
44 Meningoenzephalitis-Kohorte ohne Erregernachweis wurden nachträglich im Institut für
45 Mikrobiologie der Bundeswehr auf das Vorhandensein von TOSV-RNA bzw. TOSV-IgG-/IgM-
46 Antikörper untersucht (positives Ethikvotum 292/19 S). Von der TOSV-Kohorte und der

47 aseptischen Meningoenzephalitis-Kohorte ohne Erregernachweis wurden klinische, labor- und
48 liquorchemische Parameter erfasst. In Anbetracht der geringen Fallzahl und der hieraus
49 resultierenden begrenzten Aussagekraft wurde auf einen statistischen Vergleich beider
50 Gruppen verzichtet.

51

52 **Ergebnisse**

53 **TOSV-Meningoenzephalitiden gehen mit einem gutartigen Krankheitsverlauf einher**

54 Insgesamt konnten zwischen 2007 und 2021 acht Patienten mit TOSV-Meningoenzephalitis
55 identifiziert werden (Tabelle 1). Bei 6 Patienten wurde TOSV-RNA im Liquor nachgewiesen, 2
56 Patienten zeigten eine Serokonversion. Alle Patienten haben sich zuvor in Italien aufgehalten,
57 7 Patienten innerhalb der letzten 2 Wochen, bei einem Patienten konnte der zeitliche Abstand
58 nicht genau rekonstruiert werden. Die meisten Fälle ereigneten sich in den letzten sieben (7/8)
59 bzw. zwei Jahren (4/8) und fanden zwischen Juli und September statt (Tabelle 1). Einem
60 subakuten Krankheitsbeginn mit typischen meningitischen und enzephalitischen Symptomen
61 folgte eine rasche Genesung. Gleichwohl beobachteten wir keine weiteren Komplikationen.

62

63 **TOSV-Meningoenzephalitis-Fälle sind mit einer Reiseanamnese aus Endemiegebieten 64 verbunden**

65 Insgesamt konnten wir im o.g. Zeitraum 426 aseptische Meningoenzephalitisfälle
66 identifizieren, von denen 195 Fälle ohne Erregernachweis verblieben.

67 Von den 195 genannten aseptischen Meningoenzephalitisfällen konnten wir insgesamt 52
68 asservierte Serum- und Liquorproben in unserer Biobank identifizieren und nachträglich auf
69 TOSV testen. Eine Konstellation, die auf eine akute TOSV Infektion hindeutete, fand sich
70 hierbei jedoch nicht. Somit lag der Anteil einer TOSV-Meningoenzephalitis an bei uns
71 diagnostizierten aseptischen Meningoenzephalitiden bei 1,9 % [1,0; 3,7] (8/426). Explorativ
72 untersuchten wir die Liquor- und Serumproben zudem auf West-Nil-Virus (WNV), wobei auch
73 hier kein positiver Nachweis gelang (Daten nicht gezeigt).

74

75 **Diskussion**

76 In unserer Klinik für Neurologie konnten wir in den letzten 15 Jahren acht Patienten mit einer
77 TOSV-Meningoenzephalitis identifizieren, die sich zuvor in Italien aufgehalten haben. Bisher
78 sind nur sehr wenige Studien bekannt, die eine Übertragung von TOSV im deutschen Raum
79 untersucht haben. In einer rezenten Publikation lag die Seroprävalenz bei Patienten mit
80 aseptischer Meningoenzephalitis in Baden-Württemberg zwischen 2006 und 2016 für TOSV-
81 IgG-Antikörper bei 2 % und TOSV-IgM-Antikörper bei 4 %, jedoch gelang bei keinem Patienten
82 der direkte Erregernachweis mittels PCR (3). Zwar lag bei keinem der Patienten eine
83 Reiseanamnese in ein Endemiegebiet vor, jedoch blieb unklar, ob und wie die Patienten mit
84 TOSV in Kontakt gekommen sind.

85 In Italien wird im Zuge einer nationalen Gesundheitserhebung eine jährliche Inzidenz von 0,1
86 auf 100.000 geschätzt (4). Ein Anstieg der TOSV-Fälle war zwischen 2018 und 2020 nicht zu
87 verzeichnen, wobei die hohe Inzidenz im Jahr 2018 von den Autoren auf die in dem Jahr
88 überdurchschnittlich hohen Temperaturen und somit begünstigten Vermehrung von
89 Sandmücken zurückgeführt wird (4). Schätzungen für Deutschland sind bislang nicht erfolgt.
90 In Folge der Globalisierung und zunehmenden Reisetätigkeit ist in den kommenden Jahren
91 jedoch von einem Anstieg von TOSV-Infektionen auch in unseren Breitengraden auszugehen.
92 Die in den letzten Jahren steigenden Fallzahlen von TOSV-Meningoenzephalitiden in unserer
93 Klinik spiegeln dieses bereits jetzt wider. Darüber hinaus nimmt die Klimaerwärmung bei der
94 Ausbreitung von Viren übertragenden Vektoren eine bedeutende Rolle ein. Tabelle 2. zeigt die
95 Seroprävalenz von TOSV in Regionen, in welchen die TOSV übertragenen Sandmücken
96 bereits endemisch sind (1, 2). Modellierungsstudien zeigen, dass durch den Klimawandel mit
97 einer weiteren Ausbreitung bestimmter Sandmückenspezies auch in Zentraleuropa zu rechnen
98 ist (5).

99 Eine Limitation unserer Studie stellt die retrospektive Analyse und Testung von Serum- und
100 Liquorproben dar. Eine Testung auf TOSV konnte nur bei in der Biobank asservierten Proben

101 erfolgen, was unter Berücksichtigung der teilweise während der Dienstzeiten durchgeführten
102 Nervenwasseruntersuchungen in der geringen Fallzahl der untersuchten Proben resultiert.
103 Zusammenfassend ist anhand unserer retrospektiven Beobachtungsstudie eine endemische
104 TOSV Zirkulation aktuell nicht anzunehmen und insbesondere unter Reiserückkehrern aus
105 Endemiegebieten mit Zeichen einer Meningitis/Meningoenzephalitis eine mögliche TOSV-
106 Infektion in Betracht zu ziehen. Dennoch verdeutlicht die Zunahme von vektorenübertragenen
107 Infektionen in Deutschland, dass eine Zirkulation von TOSV in unseren Breitengraden in den
108 kommenden Jahren nicht auszuschließen ist und einer erhöhten Vigilanz bedarf. TOSV
109 Diagnosen sind klinisch relevant, da durch den günstigen Krankheitsverlauf lange
110 Hospitalisierungen und antivirale Therapien vermieden werden.

111

112 **Referenzen**

- 113 1. Ayhan N, Charrel RN: An update on Toscana virus distribution, genetics, medical and
114 diagnostic aspects. *Clin Microbiol Infect* 2020; 26: 1017-23.
- 115 2. Ayhan, N., Prudhomme, J., Laroche, L., Bañuls, A. L., & Charrel, R. N. (2020). Broader
116 geographical distribution of Toscana virus in the Mediterranean region suggests the existence
117 of larger varieties of sand fly vectors. *Microorganisms*, 8(1), 114.
- 118 3. Dersch R, Sophocleous A, Cadar D, Emmerich P, Schmidt-Chanasit J, Rauer S:
119 Toscana virus encephalitis in Southwest Germany: a retrospective study. *BMC Neurol* 2021;
120 21: 495.
- 121 4. Ricco M, Peruzzi S: Epidemiology of Toscana Virus in Italy (2018-2020), a summary of
122 available evidences. *Acta Biomed* 2021; 92: e2021230.
- 123 5. Fischer D, Moeller P, Thomas SM, Naucke TJ, Beierkuhnlein C: Combining climatic
124 projections and dispersal ability: a method for estimating the responses of sandfly vector
125 species to climate change. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5: e1407.

126

127 **Tabelle 1 – Klinische, labor- und liquorchemische Parameter der TOSV-**
128 **Meningoenzephalitis-Kohorte und der aseptischen Meningoenzephalitis-Kohorte ohne**
129 **Erregernachweis. IQR = Interquartilsabstand, TOSV = Toskana-Virus.**

130

131 **Tabelle 2 – TOSV-Seroprävalenzen in Endemiegebieten (1, 2)**

Tabelle 1. Klinische, labor- und liquorchemische Parameter der TOSV-Meningoenzephalitis-Kohorte und der aseptischen Meningoenzephalitis-Kohorte ohne Erregernachweis

	TOSV Meningoenzephalitis (n = 8)	Aseptische Meningoenzephalitis ohne Erregernachweis (n = 195)
Alter, Median [IQR]	47,5 [33,25 - 69,75]	43 [32 - 57]
Geschlecht weiblich (in %, #)	12,5 (1/8)	44 (85/195)
Erkrankungsmonat, Median [IQR]	Sept. [Juli - Sept.]	Juli [April – Okt.]
Symptombeginn bis Krankenhaus- entlassung (d), Median [IQR]	8,5 [5 - 11,75]	12 [8 - 16]
Kopfschmerz (in %, #)	100 (8/8)	82 (160/195)
Fieber (in %, #)	37,5 (3/8)	42 (83/195)
Übelkeit/Erbrechen (in %, #)	50,0 (4/8)	28 (55/195)
Meningismus (in %, #)	50,0 (4/8)	24 (46/195)
Bewusstseinsstörung (in %, #)	37,5 (3/8)	15 (30/195)
Hirnnervenausfall (in %, #)	0 (0/8)	10 (19/195)
Fokal-neurolog. Defizit (in %, #)	12,5 (1/8)	25,6 (50/195)
Epileptischer Anfall (in %, #)	0 (0/8)	6 (11/195)
Intensivstation (in %, #)	0 (0/8)	1 (2/193)
Laborchemische Parameter bei Aufnahme (Median [IQR])		
CRP (mg/dl)	0,4 [0,1 - 1,98]	0,45 [0,13 - 1,35]
Leukozyten (G/l)	8,0 [6,3 – 9,9]	7,66 [6,14 – 8,46]
Liquorchemische Parameter (Median [IQR])		
Zellen/ μ l	118 [46,0 - 249,3]	98,0 [45,0 - 182,3]
Glukose (mg/dl)	53,0 [51,25 - 68,75]	61,0 [54,0 - 67,0]
Lactat (mmol/l)	3,29 [2,36 - 4,03]	2,04 [1,7 - 2,68]
Albumin/ 10^{-3} (L/S)	16,5 [10,1 - 24,05]	10,0 [6,8 - 15,0]
IgG/ 10^{-3} (L/S)	7,9 [4,93 - 13,1]	4,5 [3,0 - 7,2]

Tabelle 2. TOSV-Seroprävalenzen in Endemiegebieten (1, 2)

Region/Land	Seroprävalenz
Toskana	20-27%
Südostfrankreich	12%
Spanien	26%
Zypern	20%
Korsika	22%
Bulgarien	24%
Kroatien	38%
Bosnien und Herzegowina	10%
Türkei	18%
Tunesien	10%
Nordgriechenland	11%
Nordalgerien	50%
Südwest-Portugal	5%