

Aus dem Institut für Virologie
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Borna-Virus-Infektion beim Pferd und anderen Tieren: Eine Literaturübersicht

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Veterinärmedizin
an der
Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Majka Kiefer
Tierärztin aus Homburg

Berlin 2017
Journal Nr. 3867

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Jürgen Zentek
Erster Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Klaus Osterrieder
Zweiter Gutachter: PD Dr. Michael Veit
Dritter Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Mohamed Hafez

Deskriptoren (nach CAB-Thesaurus):

horses; sheep; psittaciformes; sciurus variegatoides Borna-Disease-Virus; immune response; eqidemiology; transmission; hosts; clinical aspects; diagnostic techniques; polymerase chain reaction; western blotting; ELISA; experimental infection; differential diagnosis; immune complexes; literature reviews

Tag der Promotion: 10.02.2017

Bibliografische Information der *Deutschen Nationalbibliothek*

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <<http://dnb.ddb.de>> abrufbar.

ISBN: 978-3-86387-798-9

Zugl.: Berlin; Freie Univ.; Diss.; 2017

Dissertation; Freie Universität Berlin

D 188

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte; auch die der Übersetzung; des Nachdruckes und der Vervielfältigung des Buches; oder Teilen daraus; vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet; vervielfältigt oder verbreitet werden.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen; Warenbezeichnungen; usw. in diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme; dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

This document is protected by copyright law.

No part of this document may be reproduced in any form by any means without prior written authorization of the publisher.

Alle Rechte vorbehalten | all rights reserved

© Mensch und Buch Verlag 2017

Choriner Str. 85 - 10119 Berlin

verlag@menschundbuch.de – www.menschundbuch.de

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Literaturüberblick	4
2.1 Ziel der Dissertation und Problemstellung	4
2.2 Ätiologie	4
2.2.1 Taxonomie Borna-Virus (BDV)	6
2.2.2 Taxonomie aviäres Borna-Virus (ABV)	11
2.2.3 Taxonomie Bunthörnchen-Borna-Virus (VSBV-1)	12
2.3 Epidemiologie	12
2.4 Inkubationszeit	16
2.4.1 BDV	16
2.4.2 ABV	17
2.4.3 VSVB-1	17
2.5 Ausscheidung und Übertragung von BDV, ABV, VSVB-1	17
2.5.1 BDV	17
2.5.2 ABV	19
2.5.3 VSVB-1	19
2.6 Vektoren	19
2.6.1 Feldspitzmaus und Bunthörnchen	19
2.6.2 Übertragung durch Zecken und Stechfliegen	22
2.6.3 Vertikale Übertragung	22
2.6.4 Stressfaktoren	22
2.7 Virusaktivität	23
2.8 Immunantwort und Immunpathogenese	23
2.9 Persistenz	26
3 Klinisches Bild	28
3.1 Pferd	28
3.1.2 Epizootiologische Aspekte	35
3.2 Schaf	37
3.2.1 Epizootiologische Aspekte	38
3.3 Psittaziden	39
3.3.1 Epizootiologische Aspekte	41
3.4 Katze	41
3.4.1 Epizootiologische Aspekte	42
3.5 Hund	42
3.5.1 Epizootiologische Aspekte	43
3.6 Rind	43
3.6.1 Epizootiologische Aspekte	43
3.7 Bunthörnchen	44
3.7.1 Epizootiologische Aspekte	44
3.8 Mensch, zoonotisches Potential	45
4 Differentialdiagnostisch wichtige Erkrankungen	50
4.1 Tollwut	51
4.2 Enzephalitis verursachende Viren	52
4.2.1 Togaviridae	52
4.2.2 Flavaviridae	53
4.2.3 Bunyaviridae	53
4.2.4 Arenaviridae	53
4.2.5 Machupo- und Junin-Viren	53
4.2.6 Paramyxoviridae	53
4.3 Morbus Aujeszky	54
4.4 CCN	54
4.5 Coenurusbefall	54
4.6 Trächtigkeitstoxikose, Ketose	54
4.7 Traberkrankheit	55
4.8 Visna	55
4.9 Q-Fieber	55

4.10	Herpes-Virus-Infektion	55
4.11	Tetanus	57
4.12	Leptospiren	57
4.13	Listerien	58
4.14	Weitere Ursachen	58
5	Experimentelle Infektionen	60
5.1	Kaninchen	60
5.2	Huhn	60
5.3	Affe	60
5.4	Katze	61
5.5	Ratte	61
5.5.1	Infektion immunkompetenter Ratten	62
5.5.2	Infektion immuninkompetenter Ratten	63
5.6	Das Mausmodell	65
5.7	Das Gerbilmodell	66
5.8	Das Spitzhörnchenmodell	67
6	Gesetzliche Grundlagen	68
6.1	Anzeige- und Meldepflicht	68
6.2	Pferdekauf	69
7	Diagnose BDV	70
7.1	<i>Post mortem</i> Diagnostik	70
7.2	<i>Intra vitam</i> Diagnostik	71
7.2.1	Nachweis BDV spezifischer AK	73
7.2.1.1	Indirekter Immunfluoreszenztest (IIFT)	73
7.2.1.2	Immunoblot-Assay (IB), Westernblot (WB)	74
7.2.1.3	Dot-Blot	75
7.2.1.4	ELISA	75
7.2.1.4.1	Klassischer ELISA	75
7.2.1.4.2	Antikörper-Capture-ELISA	75
7.2.1.4.3	Kompetitiver ELISA (cELISA)	75
7.2.1.4.4	reverse-type Sandwich ELISA (RS-ELISA)	76
7.2.2	Nachweis BDV spezifischen Antigens	76
7.2.2.1	Immunhistochemie (IHC)	76
7.2.2.2	Immunoblot (IB)	76
7.2.2.3	Antigen-Capture-ELISA	76
7.2.2.4	Triple-ELISA	77
7.2.3	Nachweis CIC	78
7.2.4	Nachweis viraler RNA	79
7.2.4.1	Northern Hybridisierung	79
7.2.4.2	RT-PCR und nested RT-PCR	79
7.3	Diagnose ABV	79
7.4	Diagnose VSBV-1	80
8	Therapie von Erkrankungen durch Borna-Viren	82
8.1	Behandlung BDV	82
8.1.1	Historische Therapieversuche	82
8.1.2	Amantadin	82
8.1.3	Interferon	84
8.1.4	Immunsuppressiva	84
8.1.5	Ribavirin	84
8.1.6	Alternative Heilmethoden	84
8.2	Behandlung ABV	85
8.3	Behandlung VSBV-1	85
9	Diskussion	86
10	Zusammenfassung	104

11 Summary Borna-Virus-infection in horses and other animals: a literature overview	106
12 Literatur	108
13 Abbildungsverzeichnis	142
14 Danksagung	144
15 Selbständigkeitserklärung	145

Verzeichnis der Abkürzungen

AG	Antigen
AK	Antikörper
BD	Borna disease
BDV	Borna disease virus
BK	Borna'sche Krankheit
cDNA	Komplementäre Desoxiribonucleinsäure
CD4+T	cluster of differentiation 4 positive T- Zelle (Thymus) (Glykoprotein)
CD8+T	cluster of differentiation 8 positive T-Zelle (Thymus) (Glykoprotein)
CIC	Circulating immune complex (Zirkulierender Immunkomplex)
CsCl	Caesium chloride
CSF	Cerebrospinalflüssigkeit
DNA	Desoxyribonucleinsäure
EBLN	endogenes Borna-like N
EDTA	Ethylendiamintetraacetat (Ethylendiamintetraessigsäure)
EIA	Enzyme immunosorbent assay (=Enzym-Immuntest)
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay (=Enzym-Immuntest)
EM	Elektronenmikroskop
FACS	Fluorescence activated cell sorting (Fluoreszenz-aktivierte-Zellsortierung)
G-Protein	Glykoprotein
i.c.	intracerebral
IFLB	Institut für Laboratoriumsmedizin Berlin
IFT	Immunfluoreszenztest
IgG	Immunglobulin G
IIFT	Indirekter Immunfluoreszenztest
i.v.	intravenös
J	Jahre
kb	Kilobasen
kB	Kilobyte
M-Protein	Matrixprotein
MDCK	Madin-Darby canine kidney
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mRNA	Messenger RNA
nm	Nanometer
n – PCR	„nested“-PCR (verschachtelte-PCR)
N-Protein	Nucleoprotein

ORF	Open reading frame (offener Leserahmen)
pAG	Plasma-Antigen
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell (Periphere mononukleäre Blutzelle: Blutmonozyt)
PCR	Polymerase chain reaction (Polymerase Kettenreaktion)
PDD	Proventricular Dilatation Disease
pH	Pondus Hydrogenii (Potenz, Wasserstoffionen; negativer dekadischer Logarithmus der Wasserstoffionenkonzentration)
p.i.	post infectionem
p-NPP	para-Nitrophenylphosphat
P-Protein	Phosphoprotein
RES	retikulo-endotheliales System
RNA	Ribonucleic acid (Ribonukleinsäure)
RT-PCR	Reverse Transkriptase -PCR
s-Antigen	soluble (lösliches) – Antigen (s+S sind transformationsmedizinisch wichtig im MNS-Blutgruppensystem)
VSBV-1	variegated squirrel Borna-Virus-1
ZNS	Zentral Nervensystem
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter

1 Einleitung

Die Borna'sche Krankheit (Polioencephalomyelitis enzootica equorum, Meningoencephalomyelitis enzootica equorum, Kopfkrankheit) (Wiesner und Ribbeck 1991) oder Borna disease ist eine virusbedingte, akut bis subakut, selten chronisch verlaufende, saisonal auftretende, nichteitrig (Joest und Degen 1909, 1911) progressive Gehirn-Rückenmarks-Entzündung. Lange Zeit ging man davon aus, dass nur Pferde und Schafe erkranken können, mittlerweile ist die Erkrankung bei verschiedenen Spezies bekannt. Natürliche Borna-Virus-Infektionen treten weltweit bei Haus- und Nutztieren wie Pferden (Ludwig et al. 1985; Grabner und Fischer 1991; Brugère-Picoux et al. 2000; Galabru et al. 2000; Taniyama et al. 2001; Hagiwara et al. 2002; Inoue et al. 2002; Weissenböck et al. 2002; Yilmaz et al. 2002; Dieckhöfer et al. 2004b), Schafen (Vahlenkamp et al. 2002), Rindern (Matthias 1954; Bode et al. 1994b; Hagiwara et al. 1996, Caplazi et al. 1998), Ziegen, Hunden (Weissenböck et al. 1998), Katzen (staggering disease) (Lundgren et al. 1995; Hübner et al. 2001; Bornand et al. 1998), Kaninchen (Metzler et al. 1978), Ratten (Kao 1985), Straußen (Malkinson et al. 1993), Eseln (Zimmermann et al. 1994a, 1994b; Bilzer et al. 1995, 1996), einem Faultier des Erfurter Zoos (Schüppel et al. 1994; Rott und Becht 1995), Wildtieren (Degiorgis et al. 2000; Berg et al. 2001; Dauphin et al. 2001) sowie vermutlich der Neuwelttylopoden Lama und Alpaka (Zwick 1939; Ludwig et al. 1985; Rott und Becht 1995) auf. Offensichtlich sind Frettchen, Tauben und der syrische Hamster resistent gegen eine Borna-Virus-Infektion (Boucher et al. 1999).

Borna-Virus-Infektionen werden mit verschiedensten Krankheitsbildern, auch mit Depressionen des Menschen in Zusammenhang gebracht (Bode et al. 1993, 1994, 1995, 1996; Richt 1997), wobei der zoonotische Charakter noch offen bleibt (Richt und Rott 2001).

Die klinische Symptomatik, die auf obige Krankheit beim Pferd hindeutet, ist bereits 1660 in einem Lehrbuch (Galiberti 1660) zu finden. Der als eine in Zentraleuropa endemisch auftretende, progressiv verlaufend beschriebenen Encephalomyelitis (Mayr 1972; Ludwig et al. 1988) werden mittlerweile auch atypisch auftretende Verhaltensformen zugesprochen, bei denen unter anderem chronisch rezidivierende Koliken, Ataxien, Lahmheit und andere Symptome auftreten können (Bode et al. 1994a; Bode und Ludwig 1997).

Das histologische Bild zeigt eine nichteitrig Meningoenzephalitis mit rundzelligen, perivaskulären Infiltraten, bestehend aus Monozyten und Lymphozyten (Gosztanyi und Ludwig 1995).

Vom Jahre 1878 und 1879 an trat die Pferdekrankheit immer häufiger im Königreich Sachsen auf, erlangte vom Jahre 1894 gleichzeitig auch einen sehr bösartigen Charakter und herrschte zu dieser Zeit am heftigsten in der Stadt Borna und in deren Umgebung

(Hutyra und Marek 1913). Im Jahre 1895 erkrankten 122 Pferde im Bornaer Umland (Königliche Kommission 1896). In Deutschland führte die Erkrankung, die periodisch und seuchenhaft auftrat, zwischen 1896 und 1940 bei etwa 16.600 Pferden zum Tod. Nach 1960 sank die Zahl der Todesfälle auf 29-100 Tiere pro Jahr, während die Zahl der Pferdebestände deutlich abnahm. Zu der Zeit nahm die Schafhaltung zu, bei deren Population ging die Inzidenz der Borna'schen Erkrankung jedoch genau so drastisch zurück (Dürrwald et al. 2006).

Neben den zur Krankheit und zum Tod führenden Verlaufsformen kommen bei bestimmten Spezies sehr viel häufiger symptomlos persistierende Infektionen vor (Huskamp und Dietz 1999).

Das epidemiologische Erscheinungsbild der BK von periodisch stattfindenden Epidemien hat sich in ein endemisches Auftreten gewandelt. Die möglichen Gründe können eine deutliche Abnahme der Anzahl der Tiere aufgrund geringer werdender Bedeutung der Pferdehaltung und besseren Hygienebedingungen sein (Dürrwald et al. 2006).

Gegenwärtig kommt die Erkrankungsform immer noch im Süden Deutschlands, in Hessen, Bayern, Baden-Württemberg und in den Südbezirken der neuen Bundesländer sowie in der Schweiz vor; ein endemisches Vorkommen wurde in Gebieten in Deutschland, Liechtenstein, Österreich und der Schweiz beschrieben (Suchy et al. 1997; Weissenböck et al. 1998; Caplazi et al. 1999; Staeheli et al. 2000).

In Australien konnte kein Beweis für eine endemische BDV-Infektion gefunden werden (Kamhieh et al. 2005).

Seit ca. 250 Jahren wird in Mitteleuropa kontinuierlich über diese „Kopfkrankheit“ der Pferde berichtet (Zwick 1939). Lange Zeit hielt man Monokokken und Diplokokken für das auslösende Agens (Siedamgrozky und Schlegel 1896), nachdem Jost und Degen jedoch in den Ganglienzellen des Zentralnervensystems intranukleäre Körperchen feststellen konnten, wurde die Ursache der Erkrankung als Virus erkannt (Joest und Degen 1909). Die virale Genese wurde durch Zwick und Seifried bestätigt, indem ihnen die Übertragung von bakterienfreien Gehirnhomogenaten eines an BD erkrankten Pferdes auf das Kaninchen und die anschließende Rückübertragung auf das Pferd gelang (Zwick und Seifried 1992).

Verstärkt eingesetzte Studien am Virus selbst, die mit Schwerpunkt in Deutschland, aber auch in den USA und Japan durchgeführt wurden, führten Ende des 20. Jahrhunderts zu dem taxonomisch akzeptierten Begriff Borna disease Virus (BDV) (De la Torre et al. 2000).

Hervorgerufen wird die Krankheit durch ein behülltes Einzelstrang-RNS-Virus, das sogenannte Borna-Virus. Ungewöhnlich sind einerseits sein scheinbar strikter Neurotropismus und andererseits sein außerordentlich breites Wirtsspektrum bei natürlich

und experimentell infizierten Tieren (Ludwig et al. 1985, 1988). Bei der experimentellen Übertragung wurde ein weites Wirtsspektrum gefunden, das vom Huhn bis zu höheren Primaten reicht (Danner 1982; Ludwig et al. 1985).

Im August 2008 wurden aviäre Borna-Viren beschrieben und mit der Erkrankung PDD (neuopathische Drüsenmagendilatation der Psittaziden, Psittacine Proventricular Dilatation Disease) in Verbindung gebracht (Honkavuori et al. 2008; Kistler et al. 2008). Die Erkrankung der Erweiterung des Drüsenmagens inklusive Durchfall, Erbrechen, Anorexie, Lethargie, Depression und zentralnervösen Ausfällen endet stets tödlich (Mannl et al. 1986; Bond et al. 1993; Berhane et al. 2001).

Im Zusammenhang mit Todesfällen bei Bunthörnchenzüchtern wurde in Gehirnen von drei Bunthörnchenzüchtern und einem Bunthörnchen, das laut Familienmitgliederaussagen die Züchter gebissen und gekratzt habe, ein neues Borna-Virus gefunden, das aufgrund seiner Herkunft „Bunthörnchen-Borna-Virus VSBV-1 (Variegated Squirrel Borna -Virus)“ genannt wird. Möglicherweise besteht zoonotisches Potential (FLI 2015).

2 Literaturüberblick

2.1 Ziel der Dissertation und Problemstellung

Ziel dieser Dissertation ist es, einen Überblick über den derzeitigen Wissensstand auf dem Gebiet der Borna-Virus-Infektion beim Pferd und anderen Tieren zu geben. Wissenschaftliche Fakten werden gesammelt, dargestellt und aufgearbeitet. Die Entwicklung des heutigen Kenntnisstandes über die Borna-Krankheit, ausgelöst durch das Borna-Virus (BDV) seit dem Zeitpunkt ihrer ersten Beschreibung wird dargestellt. Die verschiedenen Meinungen von Wissenschaftlern, Praktikern und auch Laien werden wie die Probleme und Irrtümer bei der Auseinandersetzung mit einer der gefährlichsten Virus-Krankheiten im Wandel der Zeit erläutert, da das Borna-Virus durch die Entdeckung von aviärem Borna-Virus (ABV) und dem Bunthörnchen-Borna-Virus 1 (Variegated Squirrel Borna-Virus 1, VSBV-1) wieder in das Interesse der Wissenschaft gerückt ist.

Die Aufarbeitung der wissenschaftlich relevanten Äußerungen geschieht durch Bearbeitung der herangezogenen wissenschaftlichen Literatur aus dem großen Fundus der Literatur über die Borna-Virus-Erkrankung. Als Quellen dienen Zeitschriften, Bücher, Dissertationen, Habilitationsschriften sowie Archivmaterial. Auch das Internet wird zur Literaturlindung herangezogen.

Es stellen sich Fragen, ob das Virus durch geeignete Tests *post mortem* oder *intra vitam* diagnostiziert werden kann, ob eine Humanpathogenität gegeben ist, wie sich die Vertreter der Borna-Viren verhalten, ob eine Virusinfektion mit dem Borna-Virus behandelt werden kann, welche Behandlungsmöglichkeiten in Frage kommen und ob das BDV, das ABV und das Bunthörnchen VSBV-1 die gleichen Spezies befallen können, wobei das zoonotische Potential der Borna-Virus-Infektion diskutiert wird. Auch ist infolge der klinischen Symptomatik wichtig zu wissen, welche Differentialdiagnosen im Rahmen der zentralnervösen Veränderungen, die das Borna-Virus auslöst, in Frage kommen.

2.2 Ätiologie

Das Virus war lange unklassifiziert (Danner und Mayr 1979). Weder die Morphologie noch die genetische Substanz dieses Virus waren bekannt. Die Frage, ob es sich um ein unkonventionelles Agens (slow virus) handelte, konnte nicht beantwortet werden (Ludwig et al. 1973). Ursprünglich ging man davon aus, bei der Ursache der Borna'schen Erkrankung handele sich um Monokokken und Diplokokken (Siedamgrotzky und Schlegel 1896).

Im Jahre 1909 entdeckten ERNST JOEST und KURT DEGEN intranukleär gelegene Einschlusskörperchen in den Ganglienzellen des Ammonshorns (Jost und Degen 1909). Durch den histopathologischen Nachweis erhielt man erste Hinweise auf eine Virusätiologie (Jost und Degen 1909, 1911).

1926 gelang der Beweis, dass der Krankheitserreger ein filtrierbares Virus ist (Zwick et al. 1927), was 1928 durch andere bestätigt wurde (Nicolau und Galloway 1928).

1990 gelang es schließlich mit der Isolation der ersten cDNA-Klone, ein RNA-Virus als ursächlichen Erreger der Borna'schen Erkrankung zu identifizieren (Lipkin et al. 1990). Experimentelle Tiertransmissionen gelangen bei Kaninchen, Ratten, Mäusen, Hühnern, Schafen und Pferden (Heinig 1969; Danner 1982; Rot und Becht 1995; Dürrwald und Ludwig 1997; Richt et al. 1997; Katz et al. 1998).

Aufgrund des immunpathologischen Mechanismus scheint in der Genese der Erkrankungen, die durch das Borna-Virus ausgelöst werden, die T-zellvermittelte Immunität eine entscheidende Rolle zu spielen, was zu einer zentralnervösen Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ führt (Ludwig und Thein 1977).

Das Virus ist chloroform- und ätherlabil (Elford und Galloway 1933; Danner und Mayr 1979; Heinig 1969).

Freigesetzte infektiöse Partikel binden bei 1,22 g/ml in CsCl, zeigen 90 nm große eingehüllte Viren und erhebliche Mengen an 60 nm großen ikosaedrischen Partikeln, die Nukleokapside oder defekte Virusstrukturen darstellen (Zimmermann et al. 1994a). Auch von einer japanischen Gruppe wurden anhand von Schnittpräparaten infizierter Zellen ähnlich eingehüllte Strukturen des BDVs gezeigt (Kohno et al. 1999).

Speziell für das RNA-Virus ist, dass BDV ein stark konserviertes Genom aufweist, was es als evolutionär altes Virus auszeichnet. Das Auffinden von BDV-ähnlichen Elementen im Erbmateriale verschiedener Säuger inklusive des Menschen bestätigt die Genomstabilität und zeigt auch, dass das Virus sein Genom ins Wirtsgenom integriert (Wensmann 2012).

2.2.1 Taxonomie Borna-Virus

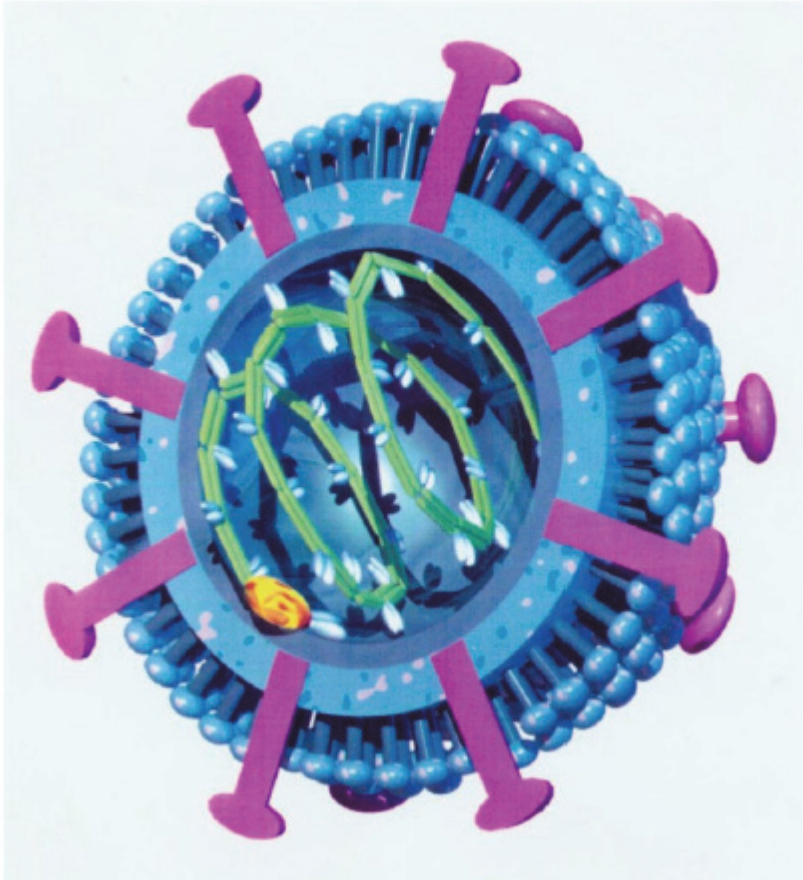


Abb. 1:

Modifiziert aus: Bode 1999 (Computerstimulation in 1997 von dem Magazin „Der Stern“)

Das Modell basiert auf den bisher bekannten Viruseigenschaften. BDV ist ein behülltes sphärisches Partikel mit einem Durchmesser von 100-130 nm. Das Glykoprotein G=lila ist in Form von Spikes in die Hüllmembran integriert (Kohno et al. 1999) und überragt das Matrixprotein M=blau. Das N-Protein p40=grün umschließt mit dem P-Protein=weiß im helikalen Nukleokapsid die virale RNA. Das Phosphoprotein p24=weiß und die RNA-abhängige Polymerase L=gelb sind an das Nukleokapsid assoziiert. Zusammen bilden diese Bestandteile den RNP-Komplex (Prerez et al. 2003).

BDV war bis vor der Entdeckung des aviären Borna-Virus und des Bunthörnchen Borna-Virus der einzige Vertreter der Familie der Bornaviridae (Pringle 1996) innerhalb der Ordnung Mononegavirales (De la Torre et al. 2000). 2014 wurde „Borna disease virus“ in „Mammalian 1 bornavirus“ umbenannt (Wikipedia Mammalian 1 bornavirus 2014). Für kürzlich beschriebene Typen der aviären Borna-Viren wurde die Schaffung eines neuen Genus vorgeschlagen, was jedoch noch nicht offiziell eingerichtet und mit einem Namen belegt wurde (Modrow 2010).

Aufgrund von Sequenzstudien liegt die Vermutung nahe, dass eine Verwandtschaft zu Filo- (Brise et al. 1994), Paramyxo- und Rhabdoviridae (McClure et al. 1992; Cubitt et al. 1994; Briese et al. 1994; Kaaden 2002), die ebenfalls zur Ordnung Mononegavirales gehören, besteht. Als Gemeinsamkeit mit dem zu den Rhabdoviren gehörenden Tollwutviren ist die Transmission entlang von neuronalen Axonen zu nennen (Tsiang 1979; Carbone et al. 1987). Das Virus integriert sein Genom ins Wirtsgenom, was unter den RNA-Viren sonst nur die Filoviridae und die Retroviridae können (Wensmann 2012).

Ordnung: Mononegavirales (-ssRNA, nicht segmentiert, behüllt)

Familie	Genus	Beispiele
Bornaviridae	Bornavirus	Borna disease: v.a. Pfd, Schf
Rhabdoviridae	Vesikulovirus	VSV: Pfd, Rd, Schw (DD: MKS)
	Lyssavirus	Rabies (7 Serotypen)
	Ephemerovirus	Ephemeralfieber: Rd
	Cytorhabdovirus	Pflanzen
	Nucleorhabdovirus	Pflanzen
Filoviridae	Marburg	Mensch: tödliches hämorrhagisches Fieber
	Ebola	Mensch: tödliches hämorrhagisches Fieber
Paramyxoviridae		
<i>Subfamilie:</i> <i>Paramyxovirinae</i>	Respirovirus	bov. PI-3 (Rindergrippekomplex) can. PI-2 (Zwingerhustenkomplex)
	Morbillivirus	Staupe: Hd, Masern: Msch, Rinderpest (weltweit ausgerottet)
	Rubulavirus	Mumps: Msch
	Henipa	Hendra: Pfd/Msch (Australien), Nipa: Schw/Hd/Ktz/Msch (Malaysia)
	Avula	Newcastle disease: Vögel
<i>Subfamilie:</i> <i>Pneumovirinae</i>	Pneumovirus	resp. Syncycialvirus: Rd, Msch
	Metapneumovirus	Rhinotracheitis: Truthahn

Abb. 2: Taxonomische Stellung der Borna-Viren (modifiziert aus Andrew 2011)

Die Struktur des bornaviralen Genoms besteht aus einer nichtsegmentierten, nichtzytopathischen, negativen Einzelstrang-RNA mit einer Größe von 8,9 kb (Lipkin et al. 1990; Briese et al. 1994; Cubitt und De la Torre 1994); somit besitzt das BDV das kleinste Genom unter den Mononegavirales. Auf dem Genom liegen sechs ORF für die Proteine p40, p24, p10, p16, p56 und p190. Die genomische RNA entspricht in ihrer Organisation den anderen Vertretern dieser Ordnung (Algermissen 2010). Die Transkription und Replikation im Zellkern ist bei den Bornaviridae einzigartig (Modrow et al. 2010), womit sie sich von den anderen negative nonsegmented single-stranded (NNS) Viren unterscheiden, deren Replikation und Transkription im Zytoplasma stattfindet (Pyper et al. 1998; Briese et al. 1992;

Cubitt und De la Torre 1994). Im Unterschied zu anderen Negativstrangviren befindet sich nicht vor jedem Leserahmen eine Transkriptionsinitiationsstelle, sondern eine außergewöhnliche Transkriptions- und Replikationsstrategie ermöglicht dem BDV, von nur drei Transkriptionseinheiten mindestens sechs Proteine zu exprimieren (Übersicht bei Richt et al. 2007). Bei diesen Proteinen handelt es sich um ein Phosphoprotein, ein Nukleoprotein, ein Matrixprotein, ein X-Protein, ein Glykoprotein und ein Large-Protein, die während der niedrigen Replikation im Überschuss produziert werden (Ludwig und Bode 2012b). Der Zellkern als Ort des Replikationszyklus ermöglicht dem Virus, den RNA-Spleißapparat der Zelle zu nutzen. So werden die Proteine M, GP und L von mRNA-Spezies translatiert, die sich durch alternatives Spleißen eines gemeinsamen Vorläuferprodukts bilden. Zwischen den für die N- und P-/X-Gene codierten Sequenzen findet man im Genom einen relativ langen nicht codierten Abschnitt (Modrow 2010).

Das Nukleoprotein (N-Protein) wird auf der ersten Transkriptionseinheit gebildet (Haas et al. 1986). Es liegt in zwei Isoformen vor, die beide durch P-Protein gefunden werden (Jordan und Lipkin 2001). Dieser Komplex wird als S-Antigen bezeichnet (lösliches Antigen, sAg); es sammelt sich vorrangig im Zellkern der Wirtszellen und später im Zytoplasma (Brise et al. 1994).

Um die eigene Genexpression zu steuern, nutzen die Mononegavirales eine Reihe von Möglichkeiten wie RNA-Splicing, überlappende Transkriptionssignale und gezieltes Überlesen (read through) von Initiationsstellen. Einmalig an BDV ist, dass es inklusive des unterschiedlichen Gebrauchs von Translations- und Initiationscodons alle beschriebenen Möglichkeiten nutzt; so überliest das Ribosom manchmal den ersten Startpunkt und startet erst beim zweiten. Durch eine Leserasterverschiebung wird dann gewährleistet, dass das Stop-Signal vom ersten Protein nicht gelesen wird. Allerdings wird aber der Splicingmechanismus der Zelle genutzt, weshalb die Transkription auch im Zellkern stattfinden muss (Briese et al. 1994; Cubitt et al. 1994; Schneemann et al. 1994, 1995; Schneider et al. 1994).

Das Genom des BDV enthält 6 offene Leserahmen (open reading frames) (Cubitt et al. 1994; De la Torre 1994). Folgende Proteine werden vom 5' zum 3'-Ende kodiert:

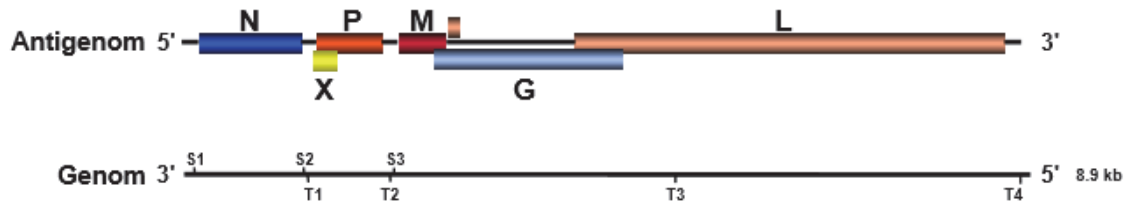


Abb. 3: Genomkarte des BDV (Billich 2002)

Antigenom (Genom in Negativ-Strang-Orientierung) enthält sechs sich teilweise überlappende ORFs, die in drei Transkriptionseinheiten angeordnet sind.

Genom mit Bezeichnung der Startcodons (S1, S2, S3) und Terminationssignalen (T1, T2, T3, T4).

Der erste offene Leserahmen codiert für das Nukleoprotein (N-Protein), das in zwei Isoformen, als p38 oder als p40, vorkommen kann. Beide Formen sind unterschiedlich lokalisiert. Das Protein kann mit dem Phosphoprotein (p24) und dem Produkt des ORF x1 (p10) interagieren (Haas et al. 1986; Hsu et al. 1994; Berg et al. 1998; Schwemmler et al. 1998) und verursacht dadurch eine verlangsamte Zellteilung (Planz et al. 2009). Das Nukleoprotein trägt das Kernlokalisierungssignal und ist für den nukleären Import und Export relevant. Erstaunlich ist die hohe Sequenzhomologie zwischen Isolaten natürlicher und experimenteller Infektion (Briese et al. 1994). Bezüglich der Genomsequenzen von p24 zwischen natürlich infizierten Tieren wie Pferd und Schaf zu einem in der Zellkultur adaptierten Virus konnte auf der Nucleotidenebene eine Homologie von 92,6% gezeigt werden. Auf der Aminosäureebene handelt es sich um 97% (Lohmann 2003).

Der zweite offene Leserahmen codiert für ein 24kD Protein, ein Phosphoprotein (P-Protein), das durch die Proteinase C α und die Caseinkinase II phosphoryliert wird (Thiedemann et al. 1992; Thierer et al. 1992; Hsu et al. 1994; Kliche et al. 1996; Schwemmler et al. 1997). Dieses Protein wird als Co-Faktor der RNA abhängigen RNA-Polymerase angesehen und verlangsamt die Transkription (Tomonga et al. 2002; Planz et al. 2009; Schwemmler et al. 1998). Bei anderen Mononegavirales steigert P die Polymeraseaktivität, während sie bei BDV gehemmt wird (Wensmann 2012).

ORFx1 ist das Produkt des offenen Leserasters, der mit dem Leseraster des ORF II überlappt: p10. Das kleinste (10kDa) virale Protein ist das X-Protein. Das multifunktionale Hilfsprotein besitzt Kerntransportfunktion (Wehner et al. 1997; Schwemmler et al. 1998; Malik et al. 1999, 2000; Wolff et al. 2000) und hemmt möglicherweise die Apoptose, um das Überleben der Wirtszellen zu sichern oder zu verlängern (Poensch et al. 2009). Das Protein-X als Negativ-Regulator der Polymerase (p10) ist für die Viruspersistenz wichtig (Schwardt et al. 2005).

Der dritte Leserahmen (ORF III) codiert für das Matrixprotein (M-Protein) p16 an der Innenseite der Hülle, das posttranslational glykosyliert wird (gp18) (Briese et al. 1994; Cubitt et al. 1994; Kliche et al. 1994). Unterschiedliche Ergebnisse geben mittlerweile Hinweise darauf, dass das M-Protein nicht glykosyliert ist (Kraus et al. 2001), jedoch ähnlich wie ein Glykoprotein nur mit strukturellen Unterschieden zu funktionieren scheint (Stoyloff et al. 2005 unpublizierte Daten). M wird posttranslational N-glykosyliert und wie G über den Golgi-Apparat in Vesikeln zur Membran transportiert. Das M-Protein ist also nicht nur die Verbindung zwischen Hülle und Nukleokapsid, sondern auch ein Oberflächenprotein (Wensmann 2012). Antikörper, die gegen dieses Protein gerichtet sind, haben neutralisierende Eigenschaften. Dafür spricht, dass das Gp18 in der Virushülle verankert ist (Schädler et al. 1985; Kliche et al. 1994; Hatalski et al. 1995; Stoyloff et al. 1997). Gp18 spielt eine wichtige Rolle bei der Virusadsorption, der Knospung („budding“) und der Membranstabilisierung (Briese et al. 1994; Cubitt et al. 1994; Neumann et al. 2009).

P57 ist das Produkt des vierten Leserahmens. Die glykosylierte Form des Proteins kann als Gp94 vorliegen, das im endoplasmatischen Retikulum angereichert wird oder als dessen C-terminales Spaltprodukt (Gp43) (Gonzalez-Dunia et al. 1997, 1998; Richt et al. 1998).

Das G-Protein hat eine dominante Furinspaltstelle (Ludwig und Bode 2009). Nach Spaltung dient das Gp-N der Rezeptorbindung und Gp-C der Vermittlung der Fusion zwischen Virushülle und Wirtsmembran (Gonzalez-Dunia et al. 1998; Perez et al. 2001). Das Gp43 findet sich auf der Oberfläche infizierter Zellen. Antikörper, die gegen das Glycoprotein (G), das die Bindung des Virus an die Wirtszelle vermittelt und den Verschmelzungsvorgang mit der Membran der Zielzelle bewerkstelligt gerichtet sind, wirken im Experiment infektionsverringend und haben neutralisierende Eigenschaften. Während der Infektion ist das Protein am Viruseintritt in die Zelle beteiligt (Gonzalez-Dunia et al. 1997, 1998; Schneider et al. 1997; Stoyloff et al. 1998; Furrer et al. 2001; Eickmann et al. 2005) und vermittelt die Infektiosität der Viruspartikel (Perez und De la Torre 2005). Die G-Protein-vermittelte Anlagerung an empfängliche Zellen ist cholesterolabhängig (Clemente et al. 2009).

Der fünfte Leserahmen codiert für ein 190kD Protein, bei dem es sich um die virale L-Polymerase handelt (Briese et al. 1994; Cubitt et al. 1994; Walker et al. 2000), welche eine hohe Ähnlichkeit zu denen der anderen verwandten Mononegavirales-Virusfamilien aufzeigt (De la Torre et al. 2000). Das Large (L)-Protein nimmt die Hälfte des Genoms ein, beinhaltet die RNA-abhängige RNA-Polymerase (Schneemann et al. 1995) und ist relevant für die Virus-Wirtszell-Interaktion (Briese et al. 1994; Cubitt et al. 1994).

Aufgrund der ungewöhnlich stark konservierten Genomstruktur muss BDV als ein evolutionär sehr altes Virus angesehen werden (Bode und Ludwig 2003b). Es wird bei der Infektion des

Pferdes von unterschiedlich virulenten BDV Stämmen ausgegangen. Das stabile Genom kann sich an verschiedene Wirte adaptieren und womöglich Barrieren zwischen Spezies überwinden (Ludwig und Bode 2000).

2.2.2 Taxonomie aviäres Borna-Virus

Auch das aviäre Borna-Virus ist der Familie der Bornaviridae und der Ordnung der Mononegavirales zuzuordnen. Im August 2008 wurde seine Entdeckung erstmalig veröffentlicht. Das behüllte einzelsträngige RNA-Virus hat eine negative Genomorientierung und weist eine nahe Verwandtschaft zu dem bei Säugetieren vorkommenden Borna Disease Virus auf. Bei verschiedenen ABV-Stämmen wurde eine Sequenzhomologie von 65% im Vergleich zu BDV ermittelt (Hankavuori et al. 2008; Kistler et al. 2008).

Wie das Borna-Virus besitzt das aviäre Borna-Virus sechs Proteine, bezeichnet mit N, X, P, M, G und L. Die Virus-RNA ist um das N-Protein (Nukleoprotein) gewickelt; dieses Tetramer wird bei der viralen Replikation im Zytoplasma der Zelle synthetisiert. Das Nukleoprotein ist an Transkriptions- und Replikationsprozessen beteiligt (Schwemmle und Lipkin 2004).

Borna-Viren von Vögeln und Säugetieren scheinen verschiedene Strategien zur Steuerung der Expression der zweiten viralen Transkriptionsseinheit einzusetzen:

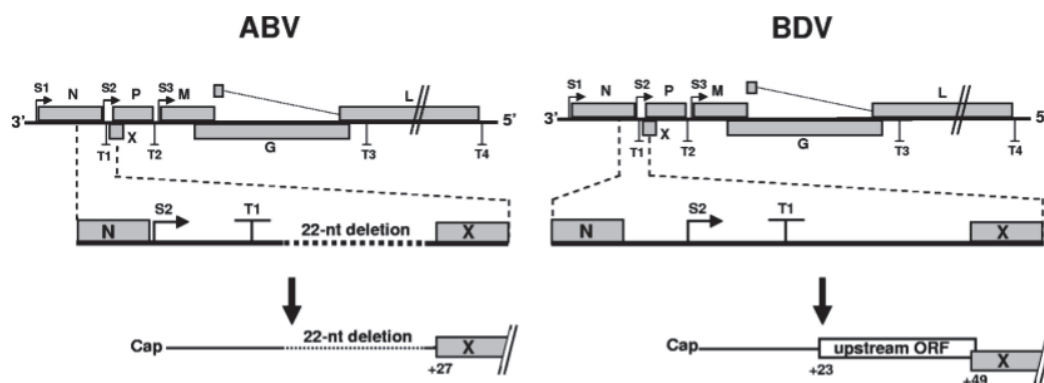


Abb.4: Transkriptionsstart (S1-S3) und Stopp (T1-T4). Der vergrößerte Bereich zeigt die Position zwischen den Transkriptionseinheiten für die regulatorischen Elemente. In allen bekannten ABV-Stämmen liegt die S2 Stelle unmittelbar hinter des ORFs für N. Auch fehlt eine regulatorische „out of frame ORF“ oberhalb der X-codierten Region (Rinder et al. 2009)

2.2.3 Taxonomie VSBV-1

Das Bunthörnchen-Borna-Virus VSBV-1 gehört ebenfalls zu der Familie der Bornaviridae. Es besitzt eine Homologie von 75% zu den bisher bekannten Borna-Viren (Hucklenbroich 2015). Laut Herrn Doktor Martin Beer, Friedrich-Löffler-Institut in Greifswald-Insel Riems, Germany, hat das VSBV-1 Virus, das bei 3 Bunthörnchenzüchtern und einem Bunthörnchen gefunden wurde, eine Standard-Bornagenomstruktur (Medpagetoday 2015).

2.3 Epidemiologie

Seit vielen Jahrzehnten ist die BD als „Progressive Meningopolyoencephalomyelitis“ bei Pferden und Schafen in bestimmten Gebieten in Europa bekannt (Ludwig et al. 1985; Grabner und Fischer 1991). Seropositive Tiere fanden sich in Deutschland, den Niederlanden und anderen Ländern Europas (Lange et al. 1987). Mittlerweile hat sich das geographische Vorkommen vergrößert, denn es wurden Nachweise aus Prävalenzstudien veröffentlicht, dass das Virus bzw. die Antikörper u.a. in China (Hagiwara et al. 2001), Finnland (Kinnunen et al. 2007), Frankreich (Galabru et al. 2000), Großbritannien (Reeves et al. 1998), Japan (Hagiwara et al. 1996; Okamoto et al. 2002), im Iran (Bahmani et al. 1996), in Israel (Malkinson et al. 1995), Schweden (Lundgren et al. 1995), in der Türkei (Helps et al. 2001; Yilmaz et al. 2002; Yesilbag et al. 2012) und in den USA (Kao et al. 1993) gefunden wurde.

Auch hat sich das Wirtsspektrum vergrößert, denn anfangs ging man davon aus, dass hauptsächlich Pferde und Schafe erkranken, mittlerweile sind fast alle Tierarten experimentell infizierbar (Stitz et al. 1981; Ludwig et al. 1988; Rott und Becht 1995).

Beim Säugetier ist BDV vor allem im limbischen System des Gehirns zu finden. Das limbische System ist eine funktionelle Einheit, in der Verhalten, Emotionen und Gedächtnisleistungen gesteuert werden. Die graue Substanz der zerebralen Hemisphären und der Hirnstamm sind größtenteils von Veränderungen betroffen (Gosztanyi und Ludwig 1995).

Im weiteren Verlauf der Infektion ist das Virus jedoch im gesamten ZNS zu finden und schließlich auch im peripheren Nervensystem und den neuronalen Zellen der Retina (Krey et al. 1979a,b). Die Entzündungsreaktion lässt vom Hirnstamm nach kaudal zum Mesenzephalon nach (Gosztanyi und Ludwig 1995). Es wird auch von einer einhergehenden Amblyopie und von schwarzem Star bei Pferden berichtet (Schmidt 1912; Zwick 1939). Ferner wurde eine nichteitrige, lymphozytäre Infiltration der Retina festgestellt sowie Veränderungen der Neuronen und auch eine Degeneration des Sehnervs im Zuge der BK erkannt (Walther 1952). Ungeklärt bleibt, weshalb bisher keine Viruspartikel im synaptischen Spalt zu finden sind, wenn sich BDV im Gehirn transsynaptisch ausbreitet. Es besteht die

Möglichkeit, dass virale Nukleokapside im Gehirn aktiv transportiert werden, während zur Ausbreitung in Organe komplette Viren notwendig sind (Gosztonyi 2008).

Während in peripheren und viszerale Nerven ähnliche Veränderungen wie im zentralen Nervensystem gefunden wurden (Matthias 1954), konnten in den viszerale Organen keine pathologischen Veränderungen festgestellt werden (Gosztonyi und Ludwig 1995).

Im Rahmen einer Untersuchung zur Verteilung des BDV in natürlich infizierten Säugetieren mit klinischer Erkrankung wurde BDV-spezifische RNA bei allen Pferden in Bulbus olfaktorius, Cortex cerebri, Nucleus caudatus und Hippocampus nachgewiesen, während andere Gehirnareale und Rückenmark nur in einigen Fällen ein positives Ergebnis, mit abnehmbarer Nachweishäufigkeit in kaudale Richtung ergaben. Der Liquor cerebrospinalis (CSF) enthielt bei keinem der untersuchten Tiere BDV-spezifische RNA (Lebelt und Hagenau 1996). Eine andere Studie zeigte dagegen bei 28 % der BDV-infizierten Pferde BDV-spezifische RNA im Liquor (Grabner et al. 2002).

BDV zerstört die Wirtszellen weder im Wirt (*in vivo*) noch in der Zellkultur (*in vitro*) (kein zytopathogener Effekt). Der primäre pathogene Effekt von BDV beruht auf einer funktionellen Störung in den infizierten Gehirnzellen, die vermutlich durch Interaktion mit Neurotransmitter-Rezeptoren induziert wird. Es gibt Hinweise für eine (reversible) Blockade von Glutamat-Rezeptoren aus experimentellen Tierdaten. Der genaue Mechanismus und der Rezeptortyp sind jedoch noch unbekannt (Gosztonyi und Ludwig 2001). Da weder der Wildtyp noch passagierte Laborvirusstämme einen zytopathogenen Effekt induzieren, wand man die Immunfluoreszenstechnik an, die es ermöglichte, BDV in Zellkulturen sichtbar zu machen (Ludwig et al. 1973).

In experimentellen Untersuchungen von Kaninchen (Ludwig et al. 1973) und Ratten (Hirano et al. 1983) wurden BDV-bedingte Strukturveränderungen in der Retina gefunden. In einem frühen Stadium der Infektion (4 Wochen *post infectionem* bei Ratten) konnte ein beträchtlicher Anstieg in der Zahl aktivierter Mikrogliazellen und Makrophagen gezeigt werden, was mit einem deutlichen Verlust von Photorezeptoren und Ganglienzellen einherging. Die lektinzytochemisch dargestellten Mikrogliazellen wurden häufig in unmittelbarer Nähe von Blutgefäßen beobachtet. Die funktionelle und strukturelle Involvierung der Mikroglia im Bereich der Blut-Hirn-Schranke, an der die Astrozyten maßgeblich beteiligt sind, ist besonders im pathologischen Kontext weiter unklar. In einer weiteren, primär elektronenmikroskopisch ausgerichteten Studie wurden degenerative Langzeiteffekte in der BDV-infizierten Retina untersucht. Nach sechs und acht Monaten p.i. war die organotypische Architektur der Netzhaut weitestgehend aufgelöst. Als augenfälligste Strukturen fand man außergewöhnlich komplex gestaltete Mikroglia mit blasig erscheinenden Auftreibungen, die häufig zahlreiche elektronenhelle oder dichte Phagosomen enthielten.

Derart komplex strukturierte und durch vakuolisiert erscheinende Fortsätze charakterisierte, phagozytotisch äußerst aktive Mikroglia wurden bisher weder im Zusammenhang mit BDV-induzierten Pathologien, noch nach experimentell eingeleiteter Neurodegeneration in der Netzhaut beobachtet. Ferner wurden feinkalibrige mikrogliale Fortsätze beobachtet, welche die Zone der Müllerzellendfüße durchbrochen hatten und in Kontakt mit der inneren Grenzmembran standen. Dreidimensionale Darstellungen der überaus komplex gestalteten mikroglialen Domänen sollen Aufschluss über ihre tatsächliche Ausdehnung und die Funktion der auffälligen blasigen Strukturen in ihrem Inneren geben. Trotz zahlreicher EM-Befunde ließ sich bisher nicht klären, ob es bei diesen um (naszente) Vakuolen oder um quer angeschnittene Invaginationen der Gliazelle handelt. Außerdem sollen 3D-Analysen an whole-mounts der inneren Retina klären, ob und ggf. in welchem Status einer virusinduzierten Retinopathie Mikrogliafortsätze die innere Grenzmembran aufzubrechen vermögen (Uni-Leipzig 2007).

Die Infektion kann unterschiedliche neurologische Krankheiten auslösen, die durch Lern-, Gedächtnis- und Bewegungsstörungen, Verhaltensänderungen, psychiatrische Krankheiten, Lähmungen, Demenz und Blindheit gekennzeichnet sein können. Uneinheitlichkeit und Komplexität der Borna-Virus-Krankheit scheinen überwiegend von der Immunantwort des Wirts mitbestimmt zu werden, da sich das Virus selbst durch bemerkenswerte Genomkonservierung auszeichnet (Dürwald et al. 2006).

Durch Untersuchungen am RKI in Berlin konnte eine Ausbreitung des BDV über das Blut gezeigt werden. Bei Tieren wurde BDV in peripheren weißen Blutzellen gefunden (Bode et al. 1994c) und aus diesen erstmalig isoliert worden, d.h. BDV hat Zielzellen auch außerhalb des Gehirns (Bode und Ludwig 2003b; Ludwig und Bode 2012a).

In den Jahren 1985-1994 wurden serologische Untersuchungen von ca. 9000 Pferdeseren durchgeführt, die zur Diagnose anderer Virusinfektionen eingesandt wurden. Es zeigte sich, dass 11,5% der Seren BDV-spezifische Antikörper enthielten (Lange et al. 1987; Herzog et al. 1994). Im Verlauf eines Jahres zeigten die ursprünglich unauffällig erscheinenden Pferde (Lange et al. 1987) eine geringgradige Symptomatik, die vereinbar mit einer latenten BDV erschien. Es zeigten sich Verhaltensauffälligkeiten, Neigungen zu Koliken und Lähmungserscheinungen, wobei die meisten Tiere notgeschlachtet werden mussten. Aufgrund dieser Ergebnisse scheint man mit einer hohen Anzahl latent mit BDV infizierter Tiere zu rechnen. Seroepidemiologische Feldstudien an gesunden Pferdebeständen bestätigten das Vorkommen BDV-spezifischer Serum-AK (Kao et al. 1993; Herzog et al. 1994; Zimmermann et al. 1994a) in Luxemburg, Holland, Schweiz, Polen, Russland, Israel, Nordafrika und in den USA. Nachdem diverse BDV-Fälle aufgetreten waren, wurden auch die unauffälligen Pferde in den Ställen getestet und es zeigte sich eine Prävalenz von 20-40% BDV-seropositiver Tiere (Richt et al. 1993a).

Da die BDV-Infektionen auch bei Spitzhörnchen (*Tupaia glis*) Verhaltensänderungen auszulösen vermag (Sprankel et al. 1978), untersuchte man das Vorhandensein BDV-spezifischer Antikörper bei Menschen, die an psychiatrischen oder neurologischen Erkrankungen leiden (Amsterdam et al. 1985; Bechter et al. 1987; Bode et al. 1992, 1993; Waltrip et al. 1995; Sauder et al. 1996; Billich et al. 2002; Übersicht bei Chalmers et al. 2005).

Ob BDV bei psychiatrischen Erkrankungen des Menschen eine Rolle spielt, bleibt weiterhin fraglich. Allerdings weisen serologische Daten darauf hin, dass Menschen sich mit BDV oder einem BDV-ähnlichen Agens infizieren können (Schwemmler und Billich 2004). Kürzlich wurden endogenous Borna-like N(EBLN)-Elemente in verschiedenen Säugetiergenomen, inklusive des humanen Genoms, gefunden, was zeigt, dass Teile des Borna-Virus-Genoms in der Erblinie der Säugetiere integriert wurden (Belyi et al. 2010; Horie et al. 2010). Es wurde nachgewiesen, dass es in der Evolutionsgeschichte von Mensch und Tier nicht nur zur Endogenisierung von Retroviren sondern auch von genetischer Information „normaler“ RNA-Viren gekommen ist. Da das Borna-Virus seine RNA im Zellkern der infizierten Zellen vermehrt, kann es eine persistierende Infektion verursachen. Durch die von Retroelementen gebildete reverse Transkriptase kommt es dann zu einem Kopieren der viralen RNA in DNA und folgend der Einbau in die chromosomale DNA (Horie et al. 2010).

In wie weit diese Elemente mit psychiatrischen Erkrankungen in Zusammenhang stehen ist bis *dato* nicht abschließend zu beurteilen (Feschotte 2010; Horie et al. 2010), da auch bei klinisch gesunden Menschen positive PCR Ergebnisse und BDV-Antikörper gefunden wurden. Möglich, dass es sich bei den Befunden um unspezifische Reaktionen, Kreuzreaktionen oder um Kontaminationen handelt (Schwemmler et al. 1999; Richt und Rott 2001; Dürrwald et al. 2007), obwohl der Befund der Integration des Borna-Virus-Genommaterials in anderen Arbeiten bestätigt wird (Belyi et al. 2010). Es wird diskutiert, ob für Krankenhauspersonal eine Gefahr bestehe, eine BDV-Infektion durch Patientenversorgung zu erwerben (Chalmers et al. 2005).

Im Vergleich zum strengen Neurotropismus des beim Säugetier vorkommenden Borna-Disease-Virus wurde beim aviären Borna-Virus ein ausgeprägter breiter Gewebstropismus in neuronalen als auch nicht-neuronalen Zellstrukturen gefunden (Richter et al. 2009).

Bei Psittaziden mit klinischer PDD (Neuropathische Drüsenmagendilatation, Proventricular Dilatation Disease) konnte Antigen und RNA des aviären Borna-Virus in Organen wie Gehirn, Kropf, Drüsen- und Muskelmagen, Herz, Leber und Lunge (Rinder et al. 2009, 2010a; Weissenböck et al. 2009a; Hauck et al. 2010; Hoppes et al. 2010; Löffler et al. 2010; Raghav et al. 2010) nachgewiesen werden. Infektionsversuche stützen die Ansicht, dass ABV der Erreger der PDD ist (Gancz et al. 2009b). Da ABV im Kot von erkrankten Vögeln

gefunden wurde geht man davon aus, dass das Virus fäkal-oral übertragen wird (Rinder et al. 2009).

Aviäre Borna-Viren lassen sich bisher nicht in Säugetierzellen anzüchten. Eine Anzucht gelang in Hühner- und Wachtelzelllinien (Rinder et al. 2009) und in Entenfibroblastenzellen (Gray et al. 2010). Ob das BDV bei Vögeln vorkommen kann, ist nicht geklärt, wobei in einer Straußenfarm in Israel von einem Vogel mit BDV-induzierter Paralyse berichtet wurde (Malkinson et al. 1995).

2.4 Inkubationszeit

2.4.1 BDV

Es gibt zahlreiche Faktoren, die das Resultat einer Virusinfektion beeinflussen können. Diese umfassen Alter, Immunstatus und genetische Eigenschaften des Tieres sowie die genetischen Eigenschaften des Virus (Richt et al. 2007) und werden von Stressfaktoren wie Ernährungsstatus, schlechte Unterkunft, parasitäre Erkrankungen, akute oder chronische Erkrankungen u.a. beeinflusst (Dieckhöfer 2006).

Die Inkubationszeit beim Pferd und Schaf wird für das BDV mit wenigen Wochen bis mehreren Monaten angegeben (Richt et al. 1989), wobei sie speziesabhängig sehr unterschiedlich sein kann (Danner 1982). Jedoch scheinen klinisch inapparente Formen zu existieren, bei denen die Pferde möglicherweise jahrelang infiziert sind, bevor sie klinisch erkranken (Ludwig et al. 1985).

Bei Säugetieren scheinen neben asymptomatischen Infektionen mit BDV atypische, chronische Verlaufsformen mit diffusen mentalen sowie Gangart und Haltung betreffende Störungen weiter verbreitet zu sein als bisher angenommen (Bode und Ludwig 1997; Hagiwara et al. 1997; Berg et al. 1999).

Zu Beginn der BDV-Erkrankung treten Temperaturerhöhungen (Schmidt 1912) und Störungen bei der Futteraufnahme mit „Pfeifenrauchen“ (Eikmeier 1965), dem Herausragen von Futterteilen rechts und links aus dem Maul in Kaupausen, auf. Nach anfänglichen Schlingbeschwerden kommt die Nahrungsaufnahme völlig zum Erliegen (Schmidt 1912).

Somnolente Zustände mit besonderer Schreckhaftigkeit werden gefolgt von plötzlichen Exzitationen beobachtet (Schmidt 1912). Eine Hyperästhesie in den Kopf-, Hals- und Widerristregionen besteht gegenüber Hypästhesie und Hyporeflexien an den übrigen Körperoberflächen, wobei auch Harnverhalten beschrieben wird (Ludwig et al. 1985).

Deutliche Kolik-Symptome sind wie Defäkationsstörungen mit leichten Obstipationen vertreten. Das Vegetativum wird beeinträchtigt und die veränderte Motorik des Darms zeigt sich durch Absetzen von übel riechendem, kleingeballtem Kot (Schmidt 1912).

Zentralnervöse Störungen überwiegen im weiteren Krankheitsverlauf. Die Tiere brechen aufgrund zunehmender Koordinationsschwierigkeiten ein. Pferde ohne erkennbare Ataxien stehen teilnahmslos da; oft kommt es zu Zwangsbewegungen und neurologischen Symptomen wie Paralysen und gestörter Propriozeption (Sprankl et al. 1978; Rott und Becht 1995; Hallersleben et al. 1998; Uhlig und Kinne 1998; Richt und Rott 2001; Lipkin und Briese 2007; Algermissen 2010).

Man beobachtet unphysiologische Gliedmaßenstellungen und Körperhaltungen wie breitbeiniges Stehen über Stunden, Kopfschiefhaltung und minutenlanges Einknicken in der Vorderhand. Werden bei der Untersuchung Gliedmaßen überkreuz gestellt, kann diese unphysiologische Haltung nicht korrigiert werden. Ferner kommen Hyperkinesen, ständiger Muskeltremor, Beißen in das Futter und Zungenspiel vor (Ludwig et al. 1985). Neben Trismus, Opisthotonus und neurotrophen Störungen (Li et al. 2013) werden besondere Auswirkungen von neurologischen Befunden wie Nystagmus, Augenschiefstellung, Anomalien der Pupille, Blindheit und Veränderungen an der Papilla fasciculi optici beschrieben (Schmidt 1912; deposit.ddb.de).

2.4.2 ABV

Die Inkubationszeit der PDD mit dem aviären Borna-Virus ist sehr variabel (Rinder et al. 2009, 2010b), was ein gemeinsames Merkmal der durch Borna-Viren verursachten Erkrankungen sowohl beim Säugetier als auch bei den Psittaziden darstellt. Die variable Inkubationszeit der Vögel hängt wahrscheinlich auch vom Alter der Tiere ab, da bei sehr jungen Tieren schwere Verläufe mit Inkubationszeiten von nur 2 Wochen beobachtet wurden (Kistler et al. 2010). Ältere Vögel können jedoch das Virus über 2 Jahre ausscheiden ohne zu erkranken (De Kloet und Dorrestein 2009).

2.4.3 VSVB-1

Die neue zoonotische Erkrankung befällt Menschen, die sich an infizierten Hörnchen angesteckt haben. Sie erkranken an einer schweren Gehirnentzündung, die nach wenigen Monaten zum Tod führt (jp54 2016).

2.5. Ausscheidung und Übertragung von BDV, ABV, VSVB-1

2.5.1 BDV

Wie das BD-Virus übertragen wird, war lange unklar. Es gibt Berichte über natürliche Infektionen beim Pferd und Schaf (Pritsch 1896; Walther 1899; Metzler 1976), von spontanen Infektionen bei Kaninchen (Otta und Jentsch 1960; Metzler et al. 1978), Erkrankungen bei Lama, Alpaka und Maulesel (Altmann et al. 1976), Rind (Ernst und Hahn 1927; Caplazi et al. 1994), Ziege (Ihlenburg 1962), Reh (Ernst und Hahn 1927) und Katzen (Lundgren et al. 1995).

In Frage kam eine Infektion über die Nasenschleimhaut, den Riechnerv, über periphere Nerven und eine Infektion über das Blut (Bode und Ludwig 2001). Man vermutete, dass die Übertragung unter natürlichen Umständen durch Tröpfcheninfektion erfolgt. Es ist nicht bekannt, wie und in welcher Erkrankungsphase das Virus von den infizierten Tieren ausgeschieden wird (Modrow 2010). Untersuchungen an experimentell infizierten Ratten ergaben, dass die natürliche Übertragung des BDV vermutlich rhinogen, mittels intranasaler Infektion über das olfaktorische Neuroepithel erfolgt und als erstes im Riechkolben (bulbus olfactorius) und dann im nucleus olfactorius anterior zu finden war (Morales et al. 1988; Sauder und Staeheli 2003).

Im Speichel als auch in Konjunktival- und Nasensekreten erkrankter Pferde und Schafe konnte mit molekularbiologischen Methoden virale RNA detektiert werden (Herzog et al. 1994; Richt et al. 1993, 1994; Becht und Richt 1996; Lebelt und Hagenau 1996; Vahlenkamp et al. 2002).

BDV konnte bislang nicht im Kot von Säugetieren gefunden werden (Sauder und Staeheli 2003). Im Vogelkot konnte BDV nachgewiesen werden, weswegen Vögel als latente Virusträger diskutiert werden (Bilz et al. 2001).

Auch eine orale Infektion mit nachfolgender neuronalaszendierender Verbreitung des Virus über Endigungen des nervus trigeminus wird diskutiert (Bilzer et al. 1996). Im Nervensystem migriert das BDV entlang der Axone (Morales et al. 1988; Übersicht bei Gosztonyi und Ludwig 1995). Zunächst ist es vorwiegend im limbischen System nachweisbar, später jedoch im gesamten ZNS und zu einem späteren Infektionszeitpunkt auch im peripheren Nervensystem und den neuronalen Zellen der Retina (Krey et al. 1979; Narayan et al. 1983b).

Im Kaninchen konnte eindeutig und erstmalig die intra-axonale Wanderung des Virus über den nervus opticus in die Retina gezeigt werden (Krey et al. 1979b), was später für die Ratte bestätigt werden konnte (Carbone et al. 1987).

Mittlerweile wird auf die Gefahr einer iatrogenen Transmission durch Blutspenden (Plasma) hingewiesen. In Deutschland wie in Australien sind bei normalen Blutspenden 1% mit hoher Antigen- und CIC-Belastung gefunden worden, wobei auch Nukleinsäure nachweisbar war (Kamhieh, Flower, Bode, Ludwig, unpubliziert). In Australien wurde bei multitransfundierte Patienten ein erhöhtes Maß an BDV-Markern mit Korrelation zur Art der Blutspende gemessen. Die Abklärung dieses Gefährdungspotentials erscheint von hoher gesundheitspolitischer Dringlichkeit, wird aber von den Verantwortlichen bisher anders bewertet (Modrow 2010).

2.5.2 ABV

ABV scheint von Vogel zu Vogel auf fäkal-oralem Weg übertragen zu werden (De Kloet und Dorrestein 2009; Lierz et al. 2009; Rinder et al. 2009; Kistler et al. 2010; Raghav et al. 2010). Das Virus wird im gesamten Magen-Darm-Trakt gefunden und so scheint auch eine Virusausscheidung über Vomitus möglich zu sein. Bisläng wurden keine Körpersekrete wie Speichelproben oder Tränenflüssigkeit untersucht, allerdings fand man ABV-Antigen im Epithel des Ziliarkörpers (König und Liebich 2001).

Ebenso wurde ABV im Federscheidenepithel und der Federpulpa nachgewiesen, was im Gegensatz zum Säugetier eine Übertragungsmöglichkeit darstellen könnte (Löffler 2011).

ABV ist unfähig, Säugerzellen zu infizieren (Gray et al. 2010).

2.5.3 VSVB-1

Das Bunthörnchen-Virus VSBV-1 stimmt nur zu etwa 75 % mit den bisher bekannten Borna-Viren überein. Deswegen scheint es sich um ein mutiertes Virus zu handeln, das laut Untersuchungen übertragbar ist und offenbar Menschen infizieren kann. Allerdings bleibt der Übertragungsweg unbekannt, Biss- und Kratzverletzungen scheinen eine mögliche Ursache zu sein (Hoffmann et al. 2015).

2.6 Vektoren

Da die Erkrankung trotz zunehmenden Handels auf endemische Gebiete beschränkt blieb und sie nur sporadisch und hauptsächlich im Frühsommer auftrat, war die Überlegung, dass ein Tierreservoir existieren muss, da zu dieser Zeit das Reservoir und der Wirt am häufigsten aufeinandertreffen (Staheli et al. 2000).

2.6.1 Feldspitzmäuse und Bunthörnchen

In der Schweiz wurden in einem endemischen Bornagebiet Feldspitzmäuse (*Crocidura leucodon*) als Reservoir identifiziert, indem 3 Gehirne von Feldspitzmäusen mittels Immunhistochemie und RT realtime PCR positiv getestet wurden, während 98 Gehirne verschiedener Mäusespezies negativ getestet wurden. Durch konventionelle PCR konnten die Ergebnisse in einem unabhängigen Labor bestätigt werden. Für das endemische Gebiet konnte eine Reservoir Spezies identifiziert werden, indem die ermittelten BDV-Gensequenzen mit denen von einem an Borna-Virus erkrankten und verstorbenen Pferd verglichen wurden. Die Sequenzen wiesen eine Identität von 99,9% auf. Das Pferd (Genbank Neuanschaffung Nr. AY374547) und die eingefangene Spitzmaus stammten aus derselben Region (Hilbe et al. 2006).

Da in der Harnblasenwand und der Niere bei natürlich infizierten Ratten (Sauder und Staheli 2003) und Mäusen virusspezifische RNA als auch BDV-Antigen nachgewiesen

werden konnte (Bode et al. 1994b; Liebelt 1995), gilt ihr frischer Urin als infektiös. Schon in den zwanziger Jahren zeigte sich die Infektionstüchtigkeit von Pferdeurin (Zwick 1939). Das unterstützt auch andere Meinungen, dass Borna-Virus über den Boden übertragen werden kann z.B. durch Futter, das von Nagetieren verunreinigt wurde, oder das im Schafstall bei infizierten oder latent virustragenden Schafen gelagert war. Da Schafe mit den Pferden die häufigsten Borna-Virus-Träger sind, ist es auch möglich, dass Pferde sich durch die Aufnahme von Heu anstecken, das von Flächen gewonnen wurde, auf denen Schafe weideten. Wahrscheinlich ist auch, dass ein großer Teil über den Urin von Ratten und Mäusen direkt im Stall übertragen wird. Auch Katzen wurden als Überträger diskutiert, da sie als Mäusefänger und Stallbewohner einen engen Kontakt mit den eingestellten Tieren aufweisen (Lundgren et al. 1995).

Aufgrund der Virus-Ausscheidung über Speichel, Sekret, Urin und Faeces werden auch Füchse (Dauphin et al. 2001) und Wildvögel (Berg et al. 2001) als Reservoir des BDV beschrieben, da auch die saisonale Häufung der klinischen Symptomatik im Frühling und Frühsommer eine Transmission über Vektoren vermuten lässt (Rott und Becht 1995).

"Im Schluss postulieren wir, dass Spitzmäuse Reservoir-Wirte von BDV sind. Spitzmäuse erfüllen auch die für potentielle BDV-Reservoir-Art in einem neuen Überprüfungsartikel eingeführten Kriterien. Unser Befund schließt die Möglichkeit jedoch nicht aus, dass andere Tierarten, die in dieser Umgebung leben, auch BDV hegen könnten. In weiteren Studien prüfen wir mehr Spitzmäuse und zusätzlich Organe, Ausscheidungen und Sekretionen wie auch andere mögliche Reservoir- und Vektorarten"(Hilbe et al. 2006).

Als "sehr unwahrscheinlich" erklärt Dr. Ludwig die bisher als Vermutung aufgekommenen Spekulationen, Borna-Virus würde durch die Ausscheidungen von Mäusen und Ratten in der Box auf das Pferd übertragen. Bei der hohen Durchseuchungsrate und damit einer großen Anzahl gesunder Trägartiere (Pferde) benötige dieses Virus kein Reservoir. Eher komme für das Virus die Ansteckung durch gegenseitiges Beschnuppern oder Trinken aus demselben Wassereimer in Frage. Ist ein Pferd im Stall krank, so bestehe daher eine größere Wahrscheinlichkeit, dass es das Virus auf seine Boxennachbarn überträgt. Ansteckend können Pferde aber auch wahrscheinlich zwei Wochen vor Krankheitsbeginn sein, also in einer Phase, in der noch niemand ahnen kann, dass eine Erkrankung durch Borna-Virus vorliegt. Außerdem wurden Fälle berichtet, in denen Stuten die Virusinfektion an ihre noch ungeborenen Fohlen weitergaben. Latente Träger der Borna'schen Krankheit, also virusinfizierte Pferde, die äußerlich gesund sind und das Virus in sich tragen, sind laut Dr. Ludwig eher nicht ansteckend. Doch auch diese Pferde können eines Tages einen Infektionsschub bekommen und dann doch das Krankheit auslösende Virus weitergeben (Ludwig pers. Mitteilung).

Bei persistent infizierten neugeborenen Ratten konnte infektiöses Virus aus Harnproben nachgewiesen werden, während eine Virusisolierung aus Speichel, Nasensekret und Kot der Ratten nicht möglich war (Sauder und Staeheli 2003).

2010 wurde veröffentlicht, dass BDV in epidermalen Basalzellen und Talgdrüsen der Haut von Spitzmäusen gefunden wurde. Da aber bisher keine Übertragungen von viralen Erkrankungen beim Säugetier über Epithelien bekannt sind stellte sich die Frage, ob die Entdeckung für die Übertragung eine Rolle spielt (Puorger et al. 2010).

2014 identifiziert ein Team der Veterinärmedizinischen Universität Vienna (Österreich) die Feldspitzmaus (*Crocidura leucon*) als entscheidendes Erreger-Reservoir. In 14 von insgesamt 58 gefundenen Feldspitzmäusen wurde das Borna-Virus isoliert, während die anderen Spitzmausarten Borna-negativ waren. Die Viruskonzentration war in der Haut sehr hoch und die Forscher vermuten, dass das Virus beim Beriechen der Maus mit Hautschuppen aufgenommen wird und sich so im Körper ausbreiten kann. Den eindeutigen Nachweis für den Infektionsweg lieferte die Gen-Analyse, die zeigte, dass die aus Pferden isolierten Borna-Stämme identisch mit denen der Mäuse aus demselben Gebiet waren. Die Forscher bezeichnen die Feldspitzmaus als obligatorischen Zwischenwirt für das Virus und schließen eine Ansteckung durch Kontakt mit infizierten Tieren aus (Dürwald et al. 2014).



Abb. 5: Die Feldspitzmaus wurde von Forschern der Vetmeduni Vienna als Überträger des Borna-Virus identifiziert (Bild: Werner Korschinsky, tierwelt.ch)

Bei Bunthörnchen wurde das Variegated Squirrel Borna-Virus-1 (VSBV-1) gefunden. Ob es als Vektor für das Borna-Virus dient, ist unklar (ECDC 2015).

2.6.2 Übertragung durch Zecken und Stechfliegen

Die Tatsache, dass die BD dazu tendiert, im Frühjahr und dem frühen Sommer aufzutreten und in manchen Jahren häufiger vorkommt als in anderen, brachte die Forscher auf die Idee, dass Zecken ein Vektor für BDV sein könnten. Auch an eine Übertragbarkeit durch stechende Insekten wurde gedacht. Im Tierexperiment wurde Blut von künstlich infizierten Kaninchen, Borna-Virus-erkrankten Pferden und Schafen auf gesunde Kaninchen, Pferde und Schafe i.c. oder i.v. übertragen. Es konnte weder eine BD ausgelöst noch Virus im Blut festgestellt werden (Lohr 1910; Zwick et al. 1927; Zwick et al. 1932). Auch der Versuch, mit Hilfe stechender Insekten eine Übertragung auf die Versuchstiere zu provozieren, gelang nicht (Zierer 1939). Versuche mit Zecken ergaben, dass offensichtlich keine Übertragung durch Zecken stattfindet (Schindler 2004). Eine abschließende Beurteilung des genauen Übertragungsweges steht jedoch noch aus (Bode und Ludwig 2003b).

2.6.3 Vertikale Übertragung

Eine vertikale Virustransmission wurde bei einer tragenden Stute mit neurologischer Symptomatik und deren Fetus, die beide BDV-RNA im Gehirn aufwiesen, beschrieben (Hagiwara et al. 2000) und die Möglichkeit der Weitergabe von infektiösem Borna-Virus von Mutter zu Kind bzw. Stute zu Fohlen wurde durch Arbeiten der Berliner Arbeitsgruppe (Apmis 2008) bestätigt (Ludwig, pers. Mitteilung). Auch konnte eine vertikale Transmission experimentell bei der Maus beschrieben werden (Okamoto et al. 2003).

Im Gegensatz dazu waren jedoch bei zwei per Kaiserschnitt entwickelten Fohlen einer postmortal BDV-positiv getesteten Stute keine BDV-spezifischen Marker nachweisbar (Richt et al. 2000). Tragende Stuten bzw. Stuten in der Laktation gelten als höchste Risikogruppe für die neurologische Manifestation (Wilson 1997).

Beim ABV kann eine pränatale Virusaufnahme im Ei nicht ausgeschlossen werden, ist aber noch nicht untersucht (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2013).

2.6.4 Stressfaktoren

Stress führt im Allgemeinen zu einer verminderten Abwehrleistung des Körpers. An vielen Höfen, auf denen Pferde und Nutztiere untergebracht sind, ragen Freileitungsmasten empor. Ein Transport von elektrischer Energie schafft elektrische und magnetische Felder, die mit Sicherheit einen Einfluss auf die Gesundheit und die Leistung der Tiere haben. Ausreichend Abstand als einziger Schutz ist meist nicht gewährleistet, da die Strommasten häufig auf den Weiden oder in unmittelbarer Nähe stehen. Der Mensch wird durch die Mobilfunktelefone mobiler, setzt sich aber dadurch tagtäglich verschiedenen starken Feldern des Elektromogs aus. Da es mittlerweile zum Standard gehört, ständig und überall erreichbar zu sein, errichten immer mehr Unternehmen verschiedene Sendeanlagen ein, was die Grenzwerte

des Elektromogs mit Sicherheit bald überschreitet. Pferde, Schafe und Rinder sind in ihrem Stall weniger mobil, d.h. sie sind oft von ihrer Geburt an mehr oder weniger hochfrequenten Feldern ausgesetzt. Eine Studie an Nutztieren zeigt, dass Tiere unter Elektromogeinfluss Verhaltensänderungen wie Ruhelosigkeit zeigen und sie einer ständigen Stressbelastung ausgesetzt sind (Wenzel et al. 2002).

Erhöhter negativer Stress fördert die Überschussbildung der Borna-Virus-Eiweiße Kernantigene N und P, welche an der Fehlregulation der Botenstoffe im Gehirn mitwirken und im Blutplasma schließlich Borna-virus-spezifische Immunkomplexe bilden (Bode 2008).

2.7 Virusaktivität

Das Borna-Virus ist ein einzigartiges Virus, das Gehirn und Blut von Säugetieren infiziert und die Blut-Hirn-Schranke (vermutlich intra-axonal) überwinden kann. In Zellkulturen verschiedener Spezies vermehrt sich BDV, ohne die Zellen zu lysieren (Bode und Ludwig 2003b).

Durch die Einzelstrang – RNA werden die Eiweiße der ersten zwei Gene im Übermaß produziert. Im Gehirn kommt es dadurch zu einer Störung des Gleichgewichtes der Neurotransmitter (Apmis 2008). Es werden hauptsächlich Astrozyten befallen, die nach der Infektion nicht mehr ausreichend fähig sind, Glutamat aufzunehmen, was dem Schutz der Neurone dient (Billaud et al. 2000).

Die Infektion stört bestimmte Zellfunktionen, führt jedoch nicht zur Schädigung der Zellstruktur. Die Symptome der Borna´schen Krankheit werden durch die Immunreaktion des Wirtes hervorgerufen. Makrophagen, neutrophile Granulozyten und spezifische zytotoxische T-Lymphozyten werden aktiviert, um Borna-Virus-befallene Neuronen anzugreifen. Das Resultat ist eine chronische Entzündung im ZNS, was letztlich im Zusammenhang mit den Krankheitssymptomen zu sehen ist. Über längere Virusaktivierungsphasen hinweg findet eine Virausscheidung statt. Da die Hauptantigene im Überschuss gebildet werden, ist eine Antigenämie (virusspezifische Proteine im Blut) jedoch nicht mit der Präsenz infektiöser Partikel gleichzusetzen. Die Inkubationszeit von BDV in Zellkultur beträgt je nach Adaption des Stammes etwa 24 Stunden (Bode und Ludwig 2003b). BDV kann *in vitro* in Oligodendrozyten latente Infektionen erzeugen (Carbone et al. 2002).

2.8 Immunantwort und Immunpathogenese

Der Wirt reagiert auf das Vorhandensein der virusinfizierten Neuronen, indem er eine zellvermittelte Immunantwort verursacht. D.h. die Symptome der Borna´schen Krankheit werden nicht durch das Virus sondern durch die Immunreaktion des Wirtes hervorgerufen. Die Infektion induziert im immunkompetenten Wirt eine intensive zelluläre und humorale Immunantwort, die im zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der Symptome steht

(Zwick 1939). Makrophagen, Neutrophile und spezifische zytotoxische T-Lymphozyten werden aktiviert, um Borna-Virus infizierte Neuronen zu töten. Da bei der BDV-Infektion eine lokale Antikörperbildung im Gehirn stattfindet, stellte sich die Frage, ob mononukleäre Immunzellen ins ZNS einwandern, was eine Permeabilitätserhöhung der Blut-Hirn-Schranke bewirken würde, da die Zellen sie passieren können. Durch eine intravenöse Injektion von Evans Blau bzw. 125 I-markierten Kaninchenglobulinen konnte jedoch nachgewiesen werden, dass die Blut-Hirn-Schranke bei an BD erkrankten Kaninchen intakt bleibt (Ludwig et al. 1977). Wie auch bei Infektionen des ZNS mit Mumps-, Masern-, Herpes- und FSME-Viren (Vandvik und Norrby 1973; Sköldenberg et al. 1976; Freyden et al. 1978; Felgenhauer et al. 1982) sind die Liquor-Antikörper sogenannte oligoklonale Immunglobuline, die von wenigen Zellklonen lokal im Gehirn produziert werden (Ludwig et al. 1977; Ludwig und Thein 1977).

Weitere Untersuchungen belegten, dass eine lokale IgG-Produktion im Gehirn stattfindet (Deschl et al. 1990; Hatalski et al. 1995).

Das Resultat ist eine chronische Entzündung im ZNS. Die schwere, nicht eitrige Meningoenzephalomyelitis ist durch das Auftreten von perivaskulären und parenchymatösen Infiltraten gekennzeichnet. Die Infiltrate bestehen aus CD4+ und CD8+ T-Zellen, Makrophagen und B-Zellen. Perivaskulär treten mehr CD4+ T-Zellen auf, im Parenchym überwiegen die CD8+ T-Zellen (Deschl et al. 1990; Bilzer und Stitz 1993; Planz et al. 1993; Stitz et al. 1991, 1995; Bilzer et al. 1995). Die CD8+ T-Zellen verhindern üblicherweise eine Virusausbreitung, sind aber schon zu viele Gehirnzellen infiziert, verursachen sie eine schwere Meningoenzephalitis (Staheli et al. 2010). Im Gegensatz dazu zeigen experimentelle Infektionen neonataler immunkompetenter Lewis-Ratten keine wesentlichen Entzündungsreaktionen, womit sie für die Erforschung von direkter Viruswirkung und Persistenzmechanismen besonders geeignet sind (Hirano et al. 1983; Gonzales-Dunia et al. 2005).

Obwohl Antikörper als Folge der BDV-Aktivierungsphasen im Serum/Plasma nachweisbar sind, findet man sie nicht zu jedem Zeitpunkt der persistenten Infektion (Dürwald und Ludwig 1997; Metzler et al. 1979a). Das steht im Gegensatz zu den meisten anderen akuten viralen Infektionen, da hier manchmal lebenslang virusspezifische AK gebildet werden (Ahmed 1992).

Nach anderen akuten Infektionen sind virusspezifische Plasmazellen in der Milz und im Knochenmark, welches der Hauptbildungsort für hochspezifische Antikörper darstellt, nachweisbar (Slifka et al. 1995). Die Plasmazellen bilden die Grundlage der erfolgreichen humoralen Immunantwort. Persistierende Infektionen führen nicht zur Bildung von langlebigen Plasmazellen. Der vorwiegende Teil der Antikörper bei persistenten Infektionen

stammt von kontinuierlich während der Immunreaktion entstandenen kurzlebigen Plasmazellen (Manz und Radbruch 2002).

Die Antikörper sind bei Tier und Mensch vor allem gegen das N-Protein (p40) und das P-Protein (p24) gerichtet und haben keine protektive Wirkung. Neutralisierende Antikörper sind relativ selten (Ludwig et al. 1993). Sie erkennen vor allem das G-Protein, teilweise allerdings auch das M-Protein (Bode 1999) und treten erst in der chronischen Phase der Erkrankung auf (Hatalski et al. 1995; Furrer et al. 2001). Hinsichtlich der humoralen Antwort schützen die virusspezifischen Antikörper weder den Organismus noch kann eine intrazelluläre Virusreplikation verhindert werden (Boucher et al. 1999), jedoch wurde lange Zeit über das Vorkommen neutralisierender Antikörper diskutiert. Einige Arbeitsgruppen konnten neutralisierende Aktivität in Serum und Liquor nachweisen (Hatalski et al. 1995; Ludwig et al. 1993; Mayr und Danner 1978; Stitz et al. 1998), andere jedoch nicht (Carbone et al. 1987; Herzog et al. 1985; Narayan et al. 1983a). Während der chronischen Phase werden neutralisierende Antikörper synthetisiert, sobald sich das Virus im Blut befindet (Stitz et al. 2002). Die humorale Immunantwort beeinflusst zumindest die Virusausbreitung außerhalb des ZNS (Dietz 2006).

Die zelluläre Immunantwort ist bisher nur gründlich im experimentellen Tiermodell (Ratte) untersucht, bei der es zu einem biphasischen Krankheitsverlauf kommt: Innerhalb von zwei Wochen nach intrazerebraler oder intranasaler Infektion entwickelt sich eine akute lymphozytäre Polioenzephalitis, bei der CD8+ T-Zellen vor allem durch die Zerstörung BDV-infizierter Neurone und Gliazellen eine entscheidende Rolle spielen. Über den Tractus opticus breitet sich das BDV in die Retina aus. Es können sich entzündliche Reaktionen entwickeln, was zur Zerstörung von Pigmentepithel und Photorezeptoren führen kann, in Folge dessen kann eine Retinaatrophie auftreten (Krey et al. 1979a,b; Narayan et al. 1983b; Kacza et al. 2000). Die Mechanismen, durch welche CD8+-T-Zellen Gewebsschäden verursachen, sind noch ungeklärt. Sie produzieren Cytokine wie Interferon γ (Paliard et al. 1988; Street und Mosmann 1991), die Makrophagen aktivieren. Dadurch wird eine DTH (delayed-type of hypersensitivity) einschließlich einer Aktivierung unspezifischer Entzündungszellen ausgelöst, was zur Zerstörung des Gewebes führt. Allerdings können virusspezifische CD8+-T-Zellen über verschiedene cytolytische Mechanismen wie Effektormoleküle oder Perforin ihre Zielzellen direkt abtöten (Henkart et al. 1985; Kagi et al. 1994; Müller et al. 1989).

CD8+-T-Zellen greifen infizierte Zellen an und töten sie ab, wenn aber zu viele Gehirnzellen infiziert sind, entsteht durch sie eine schwere Meningoenzephalitis (Staehele et al. 2010).

Etwa sechs Wochen nach Infektion folgt der akuten Phase eine chronisch-degenerative, in der entzündliche Reaktionen meist fehlen. Nach ca. drei bis sechs Monaten nach Infektion

zeigt sich eine Atrophie des Gehirns und anderem Gewebe. Bei immunsupprimierten Ratten führt die Infektion dagegen nicht zur akuten klinischen Erkrankung. Es finden sich kaum entzündliche Reaktionen, dennoch zeigen auch diese Tiere nach Verlauf von sechs bis neun Monaten erhebliche Substanzverluste des ZNS. Die Lymphozytenanzahl sinkt, eine Neutrophilie entsteht, was sowohl bei Immunsuppression als auch bei unbeeinflusster Infektion gefunden wurde. Diese Befunde sprechen dafür, dass auch die unbeeinflusste Borna-Virus-Infektion eine Immunsuppression auslöst (Gierend et al. 1982).

2.9 Persistenz

BDV ist in Zellkulturen mit keiner offensichtlichen Zytotoxizität verbunden (Poenisch et al. 2009), somit stellt die dauerhafte Persistenz eine Besonderheit der BDV-Infektion dar (Ludwig et al. 1988; Yamashita et al. 2005).

Das Gehirn ist ein geeigneter Ort für persistente Infektionen, da es vom restlichen Körper immunologisch isoliert und somit die Wirtsabwehr erschwert wird (Stevenson et al. 1997).

Das Protein X ist ein kurzes Polypeptid aus 87 Aminosäuren (Strukturprotein). Es ist ein wichtiger Regulator der viralen RNA-Synthese und der Anordnung des Polymerase-Komplexes (Poenisch et al. 2008, Poenisch et al. 2004). Das X-Protein hat eine grundlegende Funktion in der Apoptoseinhibition. Die Apoptoseverhinderung trägt zur Persistenz der BDV-Infektion bei, da sie wichtig für das Überleben der Zellen im Gehirn ist (Poenisch et al. 2009).

In der initialen Phase der Infektion lässt sich das Protein X nicht nachweisen. Ist die Wirtszelle vollständig infiziert, besteht im Zellkern ein Verhältnis der Proteine X, P und N von 1:6:40. Bei einer 30%igen X-Konzentration-Hemmung der Polymerase verringert sich die Replikationsrate (Schwardt et al. 2005). BDV verändert die Promotor-Aktivität, indem es während multipler Zellpassagen die 3'- und 5'- Enden um ein bis vier Nukleotide verkürzt (Rosario et al. 2005, Schneider et al. 2005). Dieses „Trimmen“ scheint die Persistenz zu fördern. Die geschickte Strategie, die angeborene Immunabwehr zu umgehen besteht darin, dass entsprechende Musterkennungsrezeptoren nicht mehr an die verkürzten terminalen Nukleotiddeletionen binden können. Bei RNA-Viren wird normalerweise das 5'-terminale Triphosphatende, nicht aber das zu einem Monophosphatende getrimmte erkannt (Schneider et al. 2005; Schneider et al. 2007).

Die Glykoprotein-G-Expression wird auf die Zellmembran der Wirtszelle reduziert, um zusätzlich vom Immunsystem unerkant zu bleiben. G findet sich im endoplasmatischen Retikulum bzw. im Golgi-Apparat (Eickmann et al. 2005).

Als ein strukturell konventionelles eingehülltes Virus reagiert es empfindlich gegenüber Detergentien und UV-Strahlen (Heinig 1969; Ludwig et al. 1985). Es ist in getrocknetem oder

gefrorenem Zustand über Jahrzehnte stabil und zeigt gegenüber Fäulnis eine ausgeprägte Widerstandsfähigkeit, wobei es durch einmaliges Aufkochen oder zehnminütiges Erhitzen bei 70 Grad Celsius inaktiviert werden kann (Heinig 1969; Danner und Mayr 1979). Als Desinfektionsmittel eignen sich chlorabspaltende Chemikalien wie Formalin oder Chloramin und Natronlauge oder Phenole in hohen Konzentrationen (Heinig 1969).

3 Klinisches Bild der Symptomatik des Borna-disease-Virus

Das Borna-disease-Virus (BDV) kann ein breites Spektrum von Säugetierarten infizieren (Ackermann et al. 2007). Bei den infizierten Tieren treten zuerst Verhaltensstörungen und Ganganomalien auf. Später findet man Hypästhesie, Lethargie und Lähmungen. Die Symptome umfassen Störungen der Sensibilität und der Beweglichkeit, des Verhaltens sowie Schlaf- und Fettsucht, Fieber, Blindheit bis hin zu Lähmungen, Nystagmus und Koma (Modrow 2010).

3.1 Pferd

Seit 1660 kennt man laut Literatur die Borna'sche Erkrankung, da in der Stadt Borna seuchenhafte Pferdeverluste beschrieben waren (Galiberti 1660).

JOHANN BAPTIST VON SIND (um 1709-1776) beschreibt in seinem Buch „Der Pferdearzt“ im Kapitel über die Krankheiten des Hauptes in §1 „Von der Kopfkrankheit insbesondere (von Sind 1767)“: Das Pferd ist anfänglich traurig und versaget sein Futter; es lässt den Kopf und die Ohren hängen, hat Hitze und Schleim im Maul, trübe und wässrige Augen; wanket im Gehen hin und her, als ob es schwindlich wäre; (...) drückt den Kopf gegen die Mauer, (...) endlich fället es in convulsive Bewegungen, woran es meistens das Leben lässet.“ (Siedamgrotzky et al. 1896).

1823 berichtet CHRISTIAN FRIEDRICH AUTENRIETH, dass diese Krankheit zwei Drittel der Pferde der „Schwäbischen Alb“ getötet habe (Authenrieth 1823).

1858 erschien ein umfassendes Werk über „Die halbacute Gehirn-Entzündung oder Kopfkrankheit der Pferde“ von JOHANN JACOB WÖRZ, Hoftierarzt des Königs von Württemberg. Er charakterisiert wesentliche Merkmale der Erkrankung.

WÖRZ beobachtete, dass die Krankheit meist im Frühjahr, aber nicht jedes Jahr auftritt (Wörz 1858). Auch ist der Verlauf nicht immer gleich. Die Krankheit betraf Pferde aller Altersgruppen und Rassen, wobei 4-8jährige Hengste häufiger als Stuten erkrankten. Für pathognomonisch hielt WÖRZ ein eigentümliches schnarchendes Atemgeräusch, häufig nur aus einem Nasenloch und das tiefe Eintauchen der Nase und des Mauls in vorgehaltenes Trinkwasser. Nach WÖRZ begann die Kopfkrankheit oftmals mit Lähmungserscheinungen der Lippen und Zunge, einer schlaffen Lähmung der Unterkiefermuskulatur und dem daraus resultierenden Unvermögen der Nahrungsaufnahme. Als klassisches Todessymptom galt ein immer stärker werdendes Zähneknirschen. Die Vererbbarkeit der Kopfkrankheit stand für WÖRZ aufgrund seiner Beobachtungen außer Zweifel (Gellert 1995).

1863 beobachtete ZANGER fieberhafte Temperaturanstiege (Zanger 1863) bei der Kopfkrankheit, die z.B. beim Dummkoller nicht zu verzeichnen waren (Wagner 1968).

1870 beschrieb der bayrische Tierarzt GIERER die Kopfkrankheit in einem Artikel: „(...) Einen Ansteckungsstoff im Verlaufe der Krankheit erzeugt sie nicht, und werden mehrere Pferde davon krank, so sind es gewiss nur die gemein wirkenden, occasionellen Momente, die im betreffenden Stalle bei gleicher Disposition wirken. Das Bildliche der Krankheit tritt bereits schon mit dem Erscheinen der Prodrome auf, wobei leidende Subjekte trauriger, bei der Bewegung matt erscheinen und schwerer zu leiten sind“ (Gierer 1870).

Einige Tierärzte sahen die Kopfkrankheit als Eiweißvergiftung durch übermäßige Leguminosen Fütterung an, als eine Sonderform des Typhus oder als sekundären Krankheitsprozess infolge von Leberfunktionsstörungen, andere diskutierten die Verantwortlichkeit der Zersetzungsprodukte des Urins im Tier (Friedberger und Fröhner 1896).

1896 berichteten FRIEDBERGER und FRÖHNER im Lehrbuch der speziellen Pathologie und Therapie über die Kopfkrankheit:

„Endlich erinnert das Krankheitsbild zuweilen an eine Infektionskrankheit. Das häufige Erkranken mehrerer Thiere zu derselben Zeit, die sehr oft wiederkehrende Annahme, daß ein dunstiger, unreiner Stall den Ausgangspunkt der Krankheit gebildet habe, vor allem aber das Fehlen jedweder entzündlicher Veränderungen im Gehirn oder dessen Häuten bei der Section neben dem Nachweis gewisser, für eine infectiöse Erkrankung ganz charakteristischer anderweitiger Organerkrankungen, z. B. einer trüben Schwellung oder fettigen Degeneration der Leber, einer ausgesprochenen Blutzeretzung, von Ekchymosenbildung usw., erwecken den Eindruck, als ob man es in diesen Fällen mit einer primären, allgemeinen Bluterkrankung zu tun habe, welche erst secundär mit cerebralen Symptomen verläuft und dadurch eine selbständige Gehirnaffectation vortäuscht“ (Friedberger und Fröhner 1896).

Auch zu Beginn des Jahrhunderts wird die Symptomatologie der Klassischen Form der Borna'schen Krankheit ausführlich beschrieben (Schmidt 1912). Anfänglich sind die Symptome durchaus uncharakteristisch und stellen sich sehr vielfältig dar. HUTYRA und MAREK (1913) unterscheiden schon 1913 die Symptome in Vorboten und eigentliches Krankheitsbild. Vorboten der BK zeigen sich mit Mattigkeit, verminderter Fresslust, Gelbsucht, Verzögerung des Kotabsatzes, Kolikerscheinungen, Entzündungen der oberen Luftwege, Leistungsabfall und Koordinationsstörungen.

SCHMIDT wertete 1912 493 Fälle von BK beim Pferd aus und beschrieb das eigentliche Krankheitsbild folgendermaßen:

Häufigkeit

Fieber bis 39,5 C (bei Krankheitsbeginn)

Depression

Schlafsucht

Taumeln und Schwanken 75%

Zwangsbewegungen 50%

Anrennen gegen Hindernisse 50%

Schwindelanfälle mit Zusammenbrüchen 33%

Erregungserscheinungen 33%

Bösartigkeit oder Beissucht

Erregbarkeit durch grelles Licht, Ansprechen, Berührung

Langanhaltende Erektion bei Hengsten und Wallachen

Rosseerscheinungen bei Stuten

Krämpfe einzelner Kopfmuskeln

Kaukrämpfe

Schiefe Augenstellung mit ungleicher Pupillenweite

Genickstarre 50%

Seitwärtsbiegung des Halses 32%

Lähmungserscheinungen

(Schmidt et al. 1992)



Abb. 6: 7jähriger Wallach mit BDV zeigt typisches „Pfeifenrauchen“. Das Heu wird nicht zu Ende gekaut und abgeschluckt sondern hängt teilweise aus der Maulspalte heraus (Richt et al. 2000)



Abb. 7: Zweijährige Stute mit abnormer Körperhaltung und Lähmung des Gesichtsnervs (nervus facialis) (Richt et al. 2000)



Abb. 8: 17jähriger Welsh-Ponyhengst mit neurogenem Schiefhals und zwanghaften Kreisbewegungen (Richt et al. 2000)

Mittlerweile unterscheidet man zwei Hauptformen der Krankheit: die seit über hundert Jahren genauestens studierte klassische Borna'sche Krankheit, die durch das Symptombild Enzephalomyelitis geprägt ist (Zwick 1939; Heinig 1969; Ludwig et al. 1985). Die Krankheitssymptome bei der natürlichen BDV-Infektion werden überwiegend als akute bis subakute Meningoenzephalitis beschrieben, die in über 80 % der Fälle zum Tode führen, obwohl Spontanheilungen auftreten können. Die Leitsymptomatik der BD wird entsprechend der neuroanatomischen Zuordnung in fünf Symptomenkomplexe eingeteilt:

Störung des Verhaltens,

Störung des Bewusstseins,

Veränderungen des Bewegungsablaufs,

Ausfälle der Kopfnerven,

Krampfanfälle.

Die klinische Ausprägung der BD ist vom Schweregrad der Entzündung sowie von der Lokalisation im ZNS abhängig (Schmidt 1912; Danner 1978,1982; Grabner und Fischer 1991) und hauptsächlich durch Störungen im Sensorium und weiterer ZNS-Symptomatik gekennzeichnet (Ludwig et al. 1985; Bode 1999; Richt und Rott 2001; Algermissen 2010; Wille 2010). Meist beschreibt die Erkrankung einen biphasischen Verlauf mit akuter und chronischer Phase (Nitzsche 1963; Narayan et al. 1983a; Wille 2010).

Zu Beginn der Erkrankung sind Hyperthermie, Anorexie, verlangsamte und verminderte Futteraufnahme, Wechsel von Kolik und Konstipation, Leerkauen, Kopfbewegungen, Gähnen, Fieberschübe eher unspezifische Zeichen (Ludwig et al. 1993; Uhlig und Kinne 1998; Dieckhöfer et al. 2004; Algermissen 2010). Akut treten Symptome einer Meningoenzephalitis auf: Verhaltensänderungen, Hypokinesen, neurologische Ausfallerscheinungen wie Paresen, Paralysen, Koordinations- und Propriozeptionsstörungen und Bewegungsanomalien (Narayan et al. 1983a; Ludwig et al. 1993; Lipkin und Briese 2007). Hintere Uveitiden kommen selten vor (Gerhards und Wollanke 2001).

Die BDV-Infektion persistiert in der Regel lebenslang. Bei klinisch inapparenten Tieren kann das BD-Virus bis zu fünf Jahre lang nachgewiesen werden ohne Verursacher einer aktiven Infektion zu sein (Kao et al. 1993; Rott und Becht 1995). Klinisch stehen bei Tieren phasenhaft auftretende Verhaltensstörungen im Vordergrund, die mit kognitiven Defiziten sowie Störungen im Sozialverhalten assoziiert sind. Bei Pferden sind rezidivierende Phasen von Apathie, Somnolenz und Angst (Richt und Rott 2001), die oft kombiniert mit Störungen der Motorik oder des Verdauungstrakts auftreten, inzwischen ätiologisch der BDV-Infektion zugeordnet worden. Spontanremissionen sind häufig. Bei progredienten Infektionsverläufen kommt es neben Verhaltensstörungen zu akuter neurologischer Symptomatik, vermutlich

bedingt durch die massive Entzündung oder die massive Ansammlung von Antigenen im Gehirn (Bode und Ludwig 2003b). Mortalität kommt jedoch eher sporadisch bei Pferden vor. Ganz besonders sind die Innervationsgebiete der n. optici, n. trigeminus, n. facialis, n. glossopharyngeus, n. vagus und n. hypoglossus ein- oder beidseitig betroffen, wodurch die Lippen-, Ohren- und Zungenmuskulatur gelähmt wird und die Futterraufnahme sowie das Kauen und Schlucken gestört sind (Liess et al. 2014).

Eine aktivierte BDV-Infektion kann auch mit anderen Krankheitsbildern, die auf eine funktionelle Fehlsteuerung im limbischen System hinweisen, einhergehen. Mattigkeit und verringerte Futterraufnahme stehen meist am Anfang des Prodromalstadiums und werden meist nicht bemerkt. Dem Patientenbesitzer fällt auch selten auf, dass die Temperatur des Pferdes erhöht ist. Im Hauptstadium tritt eine Bewusstseinsveränderung auf. Das Wesen der Tiere verändert sich über Teilnahmslosigkeit, Depression, Schläfrigkeit bis hin zu Exzitationszuständen, die sich durch Berührung oder laute Geräusche, manchmal plötzlicher Lichteinfall auslösen lassen. Bösartigkeit oder Angriffslust sind eher selten. Bewusstseinsstörungen zeigen sich durch häufiges Auflegen des Kopfes, Zwangsbewegungen und Verharren in unnatürlichen Stellungen. Auch Zähneknirschen ist ein typisches Symptom. Zusammenfassend wird das typische Krankheitsbild der BD in der Literatur als gleichzeitiges oder zeitlich versetztes Auftreten von Symptomen bezüglich Psyche, Sensorium, Sensibilität, Motilität und Vegetativum ausführlich beschrieben (Iben 2006).

Zusammenfassend:

- Zentralnervöse Störungen (Hypästhesie, Strabismus, torkelnder Gang, zuckende Bewegungen des Augapfels, Anisokurie, Nystagmus, Lähmungen und Gleichgewichtsstörungen, unnormale Gliedmaßenstellungen, Schreckhaftigkeit, Empfindungslosigkeit, Einknicken der Vorderhand, Zwangsbewegung im Kreis, Manegebewegung, Koordinationsstörungen, Ataxie, Kopfschiefhalten, Hängenlassen des Kopfes, Muskeltremor, unphysiologische Beiß- und Kaubewegungen, Genickstarre, an die Wand drängen, Weben, Koppen, Zittern).
- „Schlittschuhschritt“, „Pfeifenrauchen“, Leerkauen, Salivation, Pharynxparese, initial aggressives Verhalten, wiederholtes Ausschachten des Penis ohne Harnabsatz.
- Häufiges Gähnen, Hypokinese, Appetitlosigkeit, Temperaturerhöhung bis 40 Grad, Durchfall, Koliken, übel riechender Kot, Harnverhalten, Funktionsunfähigkeit einzelner Organe, gelblich verfärbte Lidbindehäute, Lichtscheue, Leistungsabfall, Leistungsunfähigkeit.

Des Weiteren beschreibt die Literatur die vorsichtig als atypische Form bezeichnete Borna-Virus-Infektion beim Pferd, die „stumme“ Infektion oder auch inapparente Form genannt werden könnte. Seroepidemiologische Untersuchungen zeigen, dass die inapparente Verlaufsform der BK immer häufiger vorkommt. Oft sind die Pferde latent infiziert, ohne Symptome zu zeigen, was bei natürlich infizierten Pferden in Europa, Asien (Ihlenburg und Brehmer, 1964; Lange et al. 1987; Nakamura et al. 1995) und Nordamerika (Kao et al. 1993) beschrieben ist.

In früheren Schriften ist bereits auf die strikte Unterscheidung zwischen BDV-Infektion und Borna'scher Krankheit hingewiesen worden (Bode et al. 1994b; Bode 1999; Ludwig und Bode 2000), wobei vor allem Antikörperuntersuchungen bereits auf ein Infektionsgeschehen auch bei gesund erscheinenden, persistent infizierten Tieren hingewiesen hatten (Ludwig et al. 1985, 1988; Lange et al. 1987; Kao et al. 1993; Bode et al. 1994b; Grabner et al. 2002; Ikuta et al. 2002). Die aus klinischer Sicht als „latent“ angesehene Infektion bei „gesunden“ Pferden wurde bereits vor über 50 Jahren diskutiert (Matthias 1958), konnte jedoch zu dieser Zeit serologisch nicht nachgewiesen werden. Neben Störungen im ZNS stehen solche im peripheren, möglicherweise auch im autonomen Nervensystem im Vordergrund (Bode et al. 1994a; Bode 1999).

3.1.2 Epizootiologische Aspekte

Das Vorkommen der BD ist in Deutschland sowie Österreich gesichert. Um 1900 fand sich ein seuchenartiger Verlauf, der um 1960 mit einem deutlichen Rückgang der Krankheitsinzidenz auf 0,3 % beschrieben wurde. Mittlerweile ist die Inzidenz der bedeutenden virusbedingten ZNS-Erkrankung in endemischen Gebieten auf ca. 0,3% gesunken. Die Seroprävalenz von BDV-spezifischen Antikörpern in klinisch gesunden Pferden variiert stark in verschiedenen Gebieten und Ländern. In Deutschland wird sie im Durchschnitt mit 11,5% angenommen (Herzog et al. 1994), in endemischen Gebieten weitaus höher mit bis zu 22,5% (Richt und Rott 2001). 2004 beschrieb eine Studie, bei der zirkulierende Immunkomplexe (CICs) im Serum detektiert wurden, eine Prävalenz von 60% (Dieckhöfer et al. 2004). In Japan wird eine hohe Seroprävalenz von 29,8% gefunden, (Nakamura et al. 1995) in Teheran waren es 18,1% (Bahmani et al. 1996), in der Türkei fanden sich ähnlich wie in Schweden (Berg et al. 1999) 25% der getesteten klinisch gesunden Pferde positiv (Yilmaz et al. 2002), wobei sich die Frage stellt, warum in den Ländern so hohe Seroprävalenzen herrschen aber keine akuten Fälle nachgewiesen werden konnten. Eine Studie in Australien suchte mit verschiedenen Methoden vergeblich nach einer BDV-Infektion bei Pferden (Kamhieh et al. 2006).

Da allerdings der Nachweis von Antikörpern und Antigenen nicht immer gleiche Ergebnisse lieferten und keine einheitlichen Methoden verwendet wurden ist fraglich, inwieweit die oben genannten Ergebnisse vergleichbar sind (Bahami et al. 1996).

In Japan hingegen wurde über vier Jahre bei 130 Pferden nach BDV-spezifische Antikörpern gesucht. Es zeigte sich, dass 12 Pferde dauerhaft positiv waren, 11 Pferde von seronegativ zu seropositiv konvertierten und 7 Tiere von seropositiv nach seronegativ (Inoue et al. 2002). In der Studie konnte weder bei Pferden, die an akuter BD gestorben waren noch an experimentell infizierten Ponys regelmäßig BDV-spezifische Antikörper nachgewiesen werden (Katz et al. 1998).

Allgemein wurde eine saisonale Rhythmik der Krankheitsausbrüche im Frühjahr und den frühen Sommermonaten beobachtet (Zwick 1939; Heinig 1969; Wagner 1979; Grabner und Fischer 1991; Dürrwald 1993), im Gegensatz dazu fand ein Autor eine deutliche Häufung der Erkrankung in den warmen Sommermonaten (Dieckhöfer 2006).

In einer statistischen Untersuchung von 1000 Serumproben bei Pferden wurde keine signifikante Abhängigkeit der seropositiven Pferde vom Geschlecht festgestellt, wobei der Anteil der an BD erkrankten Pferde bei Stuten unwesentlich höher war als bei Wallachen bzw. Hengsten (Kailer 1998).

3.2 Schaf



Abb. 9: Schaf mit BD im Endstadium der Erkrankung (Hanns Ludwig aus Wensmann 2012)

Die BD wurde Ende des letzten Jahrhunderts beim Schaf beschrieben (Walther 1899). In Klinik und Histopathologie ähnelt die BD des Schafes der des Pferdes, ist allerdings schwächer ausgeprägt und verläuft häufiger subklinisch und seltener tödlich (Rott und Becht 1995). Es werden Zwangsbewegungen beobachtet, Störungen des Sensoriums, Teilnahmslosigkeit und Bewusstseinsstörungen. Es scheint auch beim Schaf eine hohe Prävalenz der Infektionen unter gesunden Tieren zu existieren (Hagiwara et al. 1997a).

Die Erkrankung beginnt mit Wesens- und Bewusstseinsstörungen wie Absonderungen von der Herde, Aggressivität gegenüber Hütehunden, Stehenbleiben an einer Stelle, Aufsuchen dunkler Stallecken, Futterverweigerung, Benommenheit, Schlafsucht, vermehrtes Liegen, erschwertes Aufstehen. Die Vormagentätigkeit sowie die Kau- und Wiederkaubewegungen sind gestört. Erregungszustände wie häufiges Blöken, Zwangsbewegungen, Gleichgewichts- und Bewegungsstörungen wie stolpernder oder tappender Gang und Lähmungen der verschiedensten Arten treten auf. Das Endstadium zeigt das klinische Bild von Festliegen und Ruderbewegungen der Gliedmaßen. Todesfälle und auch plötzliche Todesfälle ohne vorherige klinische Symptomatik sind danach im Allgemeinen zwischen 1 und 3 Wochen zu erwarten. Neben dem schweren Krankheitsverlauf gibt es auch jene Fälle, die nach

mehrwöchiger Dauer heilen oder in einen akuten Verlauf übergehen, nachdem die Schafe abgeschlagen waren, gesenkte Kopfhaltung und ungewöhnliche Beinsetzung zeigten (Metzler et al. 1979b; Behrens 1987; Iben 2006).

Histologische Untersuchungen bei zwölf Schafen ergaben im Gegensatz zu den untersuchten Pferden keine Anzeichen von Neurodegeneration (Caplazi und Ehrensperger 1998).

Es gibt Berichte von BD beim Schaf aus vielen Ländern wie Deutschland, der Schweiz, Liechtenstein, Italien, China und Japan (Caplazi et al. 1999; Hagiwara et al. 1997 und 2001; Ludwig und Bode 2000; Metzler et al. 1976; Waelchli et al. 1985). Dennoch beschränkt sich die natürlich auftretende BD immer noch auf bestimmte Gebiete innerhalb Zentraleuropas, wo sie endemisch zwischen März und September auftritt (Caplazi et al. 1999; Übersicht in Dürrwald und Ludwig 1997).

3.2.1 Epizootiologische Aspekte

Wie beim Pferd kann man bei der BDV-Infektion der Schafe eine weltweite Verbreitung vermuten (Waelchli et al. 1985; Metzler et al. 1979a).

2002 wurde in Südostdeutschland eine 3-Jahres-Studie mit einer isolierten Schafherde mit 25 Tieren gestartet, um einen Einblick in die Borna-Disease-Virus Epidemiologie zu erhalten. Es wurde eine deutlich höhere Zahl der Antikörper-positiven Tiere im Frühjahr und Frühsommer festgestellt, die Seroprävalenz lag im Zeitraum von 3 Jahren zwischen 11,5% und 19,4%, wobei bei den meisten Tieren nur temporär Antikörper detektiert werden konnten. Während eines dreimonatigen Beobachtungszeitraums von drei Antikörper-positiven Schafen konnte virale RNA wiederholt durch RT-PCR im Nasensekret, Speichel und Bindehautflüssigkeit nachgewiesen werden (Vahlenkamp et al. 2002).

In der Schweiz waren in einem Endemiegebiet 6% der getesteten Tiere seropositiv, in einem nicht-endemischen Gebiet 2% (Muller-Doblies et al. 2004).

Eine deutlich abweichende Seroprävalenz fand man in Japan bei gesunden Lämmern: bei 51,7% konnte BDV-RNA nachgewiesen werden. Bei 33,3% der adulten Schafe konnten Antikörper gegen p24 nachgewiesen werden, eine deutlich höhere Seroprävalenz als bei Pferden, Rindern und Katzen in der gleichen Gegend (Hagiwara et al. 1997).

3.3 Psittaziden



Abb. 10: Kopfschiefhaltung als neurologisches Symptom bei einem ABV-positiv getesteten Nymphensittich (www.papageienzeit.de)

Die neuropathische Drüsenmagendilatation oder auch Proventricular dilatation disease (PDD) wurde Anfang der 80er Jahre als „macaw wasting syndrome“ bekannt, da sie zunächst fast ausschließlich bei Aras festgestellt wurde. Mittlerweile wurde diese Erkrankung aber bei mehr als 80 verschiedenen Papageienarten beschrieben. Ähnliche Krankheitsbilder fand man bei Wanderfalken, Finkenartigen, Kanarienvögeln, Schmuckvögeln und Kanadagänsen (Daoust et al. 1991; Gregory et al. 1997b; Lublin et al. 2006; Doneley et al. 2007). Die chronisch auszehrende und stets tödlich endende Erkrankung der Psittaziden (Lierz et al. 2009) macht über 50 % der Magen-Darm-Erkrankungen aus (Reavill und Schmidt 2007).

Aufgrund der epidemiologischen Erkenntnisse vermutete man ein Virus als Ursache (Woerpel und Rosskopf 1984; Graham 1991), doch erst im August 2008 wurden aviäre Borna-Viren erstmals mit dieser Erkrankung in Verbindung gebracht (Honkavuori et al. 2008; Kistler et al. 2008).

Die tödlich verlaufende Erkrankung zeigt sich durch eine Erweiterung des Drüsenmagens, Durchfall, Erbrechen, Anorexie, Lethargie, Depression, Ausscheiden unverdauter Körner im Kot und zentralnervösen Ausfällen in unterschiedlichster Ausprägung (Mannl et al. 1986; Bond et al. 1993; Berhane et al. 2001).

Die Erkrankung wird mit sehr unterschiedlichen Verläufen beschrieben. Es werden perakute und akute Todesfälle nach wenigen Tagen bis hin zu wochen- und monatelangem Krankheitsverlauf beobachtet (Phalen 1986; Gregory et al. 1994).

Die PDD äußert sich in sehr variablen Symptomen, da sie entweder den Gastrointestinaltrakt, das zentrale Nervensystem oder beide Bereiche betrifft, was bei den Tieren zu einem verminderten Allgemeinbefinden führt. Die allgemeine Schwäche und Abmagerung geht über in die Kachexie und endet schließlich tödlich (Ridgway und Gallerstein 1983; Clark 1984; Gerlach 1984; Hughes 1984; Woerpel und Rosskopf 1984).

Mittlerweile wird auch Blindheit als Symptom der PDD diskutiert, da bei einem an PDD erkrankten Graupapagei eine retinale Degeneration bestätigt wurde (Steinmetz et al. 2008).

Die Erkrankung kann schubweise verlaufen. Befinden sich die Vögel jedoch im chronisch erkrankten Zustand, können sie akut versterben (Phalen 1986; Smith 2009).

PDD ist bisher in USA, Kanada, Südamerika, Europa, Australien, Südafrika und im Nahen Osten beschrieben (Doneley et al. 2007; Gancz et al. 2010), schon 1997 wurde eine weltweite Verbreitung der PDD dokumentiert (Gregory et al. 1997b).

Ein nachhaltiger kausaler Zusammenhang zwischen dem Virus und der PDD konnte mittels Immunhistochemie (Ouyang et al. 2009), Serologie (De Kloet und Dorrestein 2009), RT-PCR (Honkavuori et al. 2008; Kistler et al. 2008; De Kloet und Dorrestein 2009; Enderlein et al. 2009; Lierz et al. 2009; Rinder et al. 2009) und in ersten Infektionsversuchen bestätigt werden (Gancz et al. 2009a; Gray et al. 2009, 2010).

Zurzeit ist noch unklar, wie der Erreger übertragen wird. Aufgrund ABV-Nachweise im Kot wird eine fäkal-orale Übertragung vermutet (Rinder et al. 2009; Hoppes et al. 2010), allerdings wird auch die vertikale Transmission diskutiert (Lierz et al. 2011; Monaco et al. 2012; Kerski et al. 2012). Bei negativer Kotprobe wird die Untersuchung des Urins empfohlen, da das aviäre Borna-Virus vor allem über die Niere ausgeschieden wird (Heatley und Villalobos 2012).

3.3.1 Epizootiologische Aspekte

Ein ABV-infizierter Graupapagei wurde auf einem Tisch an einer Verletzung behandelt, danach wurden auf dem Tisch Jungtiere gefüttert, ohne den Tisch oder die Hände zu desinfizieren, wodurch der Erreger in den Bestand eingeschleust wurde. Elf Jungtiere erkrankten nach ca. 3 Wochen an PDD, zeigten Kopfschütteln, Ataxien und Regurgitation und verstarben alle. ABV-RNA konnte nachgewiesen werden (Kistler et al. 2010). Psittaziden sind auf der ganzen Welt verbreitet und existieren in großen Zuchtstämmen in Deutschland. Da die genaue Übertragung der Erkrankung noch nicht vollständig geklärt ist, stehen auch hier weiterführende Untersuchungen aus.

3.4 Katze



Abb. 11: Katze mit „Staggering disease“. Sie ist hochgradig ataktisch und fällt ohne Unterstützung auf die Seite (Foto: Jonas J. Wensman aus Sustainability.formas.se)

Die spontane nicht-eitrige Meningoenzephalomyelitis wurde bei der Katze in Schweden als „staggering disease“ bezeichnet, was mit Ataxie, fehlenden Stellungsreaktionen und Verhaltensstörungen (Kronevi et al. 1974; Lundgren et al. 1995; Reeves et al. 1998; Wensman et al. 2013) einhergeht. Die Symptome wie Gangstörungen, taumelnde Bewegungen, Schmerzen im Rückenbereich und die Unfähigkeit, die Krallen einzuziehen, verstärken sich innerhalb weniger Tage und die Tiere sterben innerhalb mehrerer Wochen, wobei die Infektion auch subklinisch verlaufen kann und die Tiere sich vollständig erholen (Lutz et al. 2014).

Bei Untersuchungen konnten sowohl BDV-spezifische Antikörper als auch *post mortem* BDV-Antigen und Virus RNA im ZNS der erkrankten Tiere gefunden werden (Lundgren et al. 1995). Bei epidemiologischen Untersuchungen zur Borna'schen Krankheit konnten BDV-spezifische Antikörper im Serum von Katzen festgestellt werden. Es konnte kaum ein Unterschied von den erreichten Antikörpertitern zu anderen natürlich infizierten Spezies gefunden werden (Fluess 2002).

In Japan konnte BDV aus dem Zentralnervensystem von Katzen isoliert werden (Nakamura et al. 1995). In Deutschland wurden BDV-Antikörper bei Katzen mit dem Felinen

Immundeficiency Virus (FIV) gefunden (Hübner et al. 2001). So scheinen sich freilaufende, aktive, unkastrierte Katzen über Nager als Beutetier anstecken zu können. Die direkte Übertragung zwischen den Katzen ist unwahrscheinlich (Berg et al. 1998).

In den USA wurde von natürlich infizierten Katzen mit viraler Persistenz ohne Krankheitsanzeichen berichtet (Nakamura et al. 1996; Vandeveld und Braund 1979). Weitere Berichte über die „Staggering Disease“ kennt man neben Schweden (Lundgren et al. 1995) auch aus Österreich (Weissenböck et al. 1994) und Australien (Borland und McDonald 1965).

Mittels Westernblot konnte in Studien bei Katzen mit Ataxie eine signifikant höhere Seroprävalenz von BDV spezifischen Antikörpern ermittelt werden als bei gesunden Katzen (Kronevi et al. 1974; Lundgren 1992; Lundgren et al. 1993; Lundgren und Ludwig 1993; Nakaruma et al. 1996; Nishino et al. 1999; Nowotny und Weissenböck 1995; Reeves et al. 1998).

In Japan fanden sich 46% von 52 Hauskatzen positiv für Antikörper gegen p10 oder p24. Alle zeigten neurologische Symptome. Von 152 Katzen, die keine neurologischen Symptome zeigten, waren nur 23,7 % positiv (Ouchi et al. 2001).

Im zentralen Nervensystem von an „Staggering Disease“ erkrankten Katzen zeigten sich histologisch die typischen viralen Entzündungsanzeichen: Neuronophagie, Mikrogliose und perivaskuläre mononukleäre Zellinfiltrate (Lundgren1992).

3.4.1 Epizootiologische Aspekte

BDV-Infektionen werden bei Katzen aus Schweden, USA, Japan u.a. berichtet, wobei man bei der Erkrankung auch mit latenten Trägertieren weltweit rechnen muss. Da die Katze allerdings ein beliebtes Haustier ist und aufgrund ihrer artspezifischen Eigenschaften im engen Kontakt mit den Menschen lebt, erscheinen zukünftig umfassende epidemiologische Untersuchungen der BDV-Infektion auch unter dem ungeklärten Zoonose-Aspekt notwendig (Bode 2001).

3.5 Hund

Lange wurde angenommen, dass Hunde keine Träger einer BDV-Infektion sein könnten, obwohl das Spektrum der Erkrankung eine große Spezies-Reichweite hat. 1994 wurde aus Schweden ein Fallbericht veröffentlicht, in dem beschrieben wird, wie eine zwei Jahre alte Hündin mit Anorexie und Lethargie bei einem Tierarzt vorgestellt wurde und nach erfolgloser Behandlung und wegen Tollwut und Staupe verdächtiger klinischer Symptomatik eingeschläfert wurde. Histologisch zeigte sich eine schwere Meningitis, die durch perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate, neuronale Nekrose im Neocortex, Allocortex und Hippocampus, subpiaie endotheliale Zellschwellung und fokale Gliose gekennzeichnet war.

Einige Neuronen enthielten Jost-Degen-Einschlusskörperchen, die charakteristisch für die BD gelten. Dennoch entsprachen die gefundenen Veränderungen im Gehirn nicht den BD-Veränderungen im Gehirn der an BD-erkrankten Pferde, woraufhin die Autoren annahmen, dass die Änderungen die sie bei dem Hund gefunden hatten, nicht auf einen primär viralen Effekt, sondern auf eine Ischämie der Großhirnrinde zurückzuführen waren (Weissenböck et al. 1998).

In Japan wurde von einem drei Jahre alten Welsh Corgi berichtet, der eine massive ZNS-Symptomatik zeigte (Okamoto et al. 2002). Das BDV konnte immunhistochemisch sowie mittels PCR in Rückenmark und Gehirn nachgewiesen werden. Histologisch zeigte sich eine nicht-eitrige Enzephalomyelitis mit großen perivaskulären Infiltraten bestehend aus Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen und einer fokalen Gliose (Okamoto et al. 2002).

3.5.1 Epizootiologische Aspekte

Nach den Untersuchungen von Schweden und Japan steht beim Hund wie bei der Katze außer Frage, dass weitere epidemiologische Datenerhebungen dringend erforderlich scheinen (Bode 2001).

3.6 Rind

Offenbar kommt die Erkrankung beim Rind sehr selten vor. ZWICK gelang 1939 die Übertragung der Krankheit vom Rind auf das Kaninchen, andererseits trat die Rindererkrankung zeitgleich mit einer Borna'schen Erkrankung bei Pferden auf (Zwick 1939; Iben 2006).

Eine normale oder erhöhte Körpertemperatur wird als Symptom erkannt, wobei es zu Fressunlust, Speichelfluss, Kaumuskelkrämpfen und sonstigen Muskelkrämpfen, erschwertem Abschlingen, Sehstörungen, Anfällen von Erregung mit anschließenden bis halbkomatösen Bewusstseinsstörungen, ziellosem Umherwandern, Rückwärtsbewegungen und allgemein erhöhter Reflexerregbarkeit kommt (Iben 2006).

3.6.1 Epizootiologische Aspekte

Latente BDV-Infektionen sind wie bei den anderen Tierarten nicht auf Europa beschränkt. Eine hohe Durchseuchung wird von der japanischen Insel Hokkaido gemeldet, wo auch eine hohe Durchseuchung bei Schafen festgestellt worden war. 74 gesunde Rinder im Alter von 1-10 Jahren wiesen 20,3% BDV-anti-24-Antikörper im Serum festgestellt durch den Westernblot auf und 10,8% wiesen BDV-RNA (p24-Gen) in den PBMCs auf (Hagiwara et al. 1996).

3.7 Bunthörnchen



Abb. 12: (Foto: picture alliance/dpa) Bunthörnchen sind die Überträger des Virus „Variegated Borna-Virus-1“ (VSBV-1) (Kersten 2015)

Bei Bunthörnchen wurde ein neues Borna-Virus gefunden (Variegated Squirrel Borna-Virus-1, VSBV-1), das möglicherweise einen Zusammenhang mit menschlichen Infektionen haben kann. Die tödliche Erkrankung von drei Bunthörnchen-Züchtern könnte durch Übertragung eines neuartigen Borna-Virus von infizierten Tieren verursacht sein. Der Übertragungsweg ist bisher unbekannt, könnte aber durch Biss- oder Kratzverletzungen möglich sein. Auch ist unklar, ob verschiedene Vorerkrankungen der bereits älteren Patienten eine Infektion mit dem Virus begünstigen (FLI 2015).

3.7.1 Epizootiologische Aspekte

Es ist möglich, dass die Bunthörnchen, die ursprünglich aus Mittel- und Nordamerika stammen, vor ihrem Export nach Deutschland infiziert wurden (Hoffmann et al. 2015). Somit ist es möglich, dass auch Bunthörnchen in Mittel- und Nordamerika erkrankt sind. Darüber stehen die Untersuchungen noch aus.

3.8 Mensch



Abb. 13: Wissenschaftler diskutieren eine mögliche Beteiligung des Virus bei psychiatrischen Erkrankungen (Depression) (Deutsches Ärzteblatt 2007, 104 (20) Foto: Fotalia/Kwest)

BDV galt, obwohl es eine geringe Speziesbarriere zeigt (Binz et al. 1994), lange Zeit als nicht humanpathogen. Nach Parallelen einiger Aspekte klinischer Symptome zu menschlichen Erkrankungen erkannten Rott und Mitarbeiter 1985 Analogien zwischen BDV-induzierten Verhaltensstörungen in Tiermodellen und humanen psychiatrischen Erkrankungen (Rott et al. 1985).

Auch andere Arbeitsgruppen fanden Ähnlichkeiten in Schizophrenie, Autismus oder affektiven Störungen (Billich et al. 2002; Rott et al. 1985; Dietrich 2011).

Da BDV ein breites Wirtsspektrum und eine hohe Präferenz für Neuronen des limbischen Systems besitzt (Gosztonyi und Ludwig 1984, 1985; Gosztonyi et al. 1993; Gonzales-Dunia et al. 1997b) kommt es als psychotropes Virus in Frage. Auch die Parallelen der Änderungen im Verhalten bei neugeborenen-infizierten Ratten mit Beeinträchtigung höherer Hirnfunktionen wie Gedächtnis sind den Hauptmerkmalen von menschlichen neuropsychiatrischen Störungen wie Schizophrenie und affektiven Krankheiten ähnlich (Altshuler et al. 1987; Fish et al. 1992; Soares und Mann 1997).

Der Vergleich von tierischem mit menschlichem Verhalten ist immer problematisch (Bechter 2013). Doch scheint es folgerichtig, diese Analogie zu versuchen obwohl im Hinblick auf das besonders komplexe menschliche Verhalten Analogieschlüsse begrenzt bleiben müssen. Das gilt generell für die vergleichende Verhaltensforschung (Lorenz 1973; Eibl-Eibesfeldt 1984).

Zwei Arbeitsgruppen konnten BDV-spezifische Serumantikörper nachweisen (Bechter und Schüttler 1989; Amsterdam et al. 1985; Rott et al. 1985). Sie fanden mittel IIFT in Seren psychiatrisch erkrankter Menschen BDV spezifische Antikörper, jedoch nicht bei gesunden Menschen. Weitere serologische Tests ergaben, dass der Anteil an seropositiven Patienten

mit neurologischen Ausfällen höher lag als die gesunde Kontrollgruppe (Bechter et al. 1997). Schließlich zeigte sich durch weiterführende Untersuchungen mittels Kernspintomographie eine diskrete Gehirnatrophie bei BDV-seropositiven psychiatrischen Patienten (Bechter 1998). Mehrere Forschergruppen (Bode 1995; Kishi et al. 1995; Bode et al. 1996; Sauder et al. 1996; Ferszt et al. 1999; Bode et al. 2001) konnten über die Isolierung einer humanen Variante von BDV aus den peripheren Blutmonozyten (PBMC) von psychiatrischen Patienten berichten. Humanisolate zeigen individuelle Mutationen, die nicht bei Tierstämmen gefunden wurden. Es existieren zahlreiche Teilsequenzen der BDV-RNA menschlichen und tierischen Ursprungs mit z.T. deutlichen Unterschieden (ORF II, P-Gen), die aus der Genbank abgerufen werden können und aus australischen Menschen und Katzen gewonnen wurden (Kamhieh und Flower 2006).

Ergebnisse von Studien von BDV Infektionen beim Menschen inklusive bei Kindern zeigen, dass eine Infektion des Menschen mit BDV existiert und beschreiben den zoonotischen Charakter dieses Virus (Terayama et al. 2003; Bode et al. 2005; Flower und Ludwig 2006; Miranda et al. 2006; Dietrich und Bode 2008; Patti et al. 2008; Li et al. 2009). Da BD neuronale Funktionsstörungen und auch Störungen der Myelinisierung verursacht, sollten weitere Forschungen pathogenetische Zusammenhänge der Dysmyelinisierung aufdecken. Verschiedene Erkrankungen des Menschen wie z.B. Autismus (Reiss et al. 1986; Dong und Greenough 2004), Schizophrenie (Agartz et al. 2001) und depressive Erkrankungen (Steingard et al. 2002) gehen mit Myelinisierungsstörungen einher. Möglicherweise ist die nachgewiesene Dysmyelinisierung eine Folge von Funktionsstörungen der Oligodendrozyten (Schepers 2009). Dies steht im Verdacht, ein Faktor der häufigsten Form der Demenz beim Menschen, das frühe Stadium von Alzheimer und ein Verursacher der autosomal-dominanten Erberkrankung Chorea Huntington zu sein (Bankston et al. 2013). Im Gegensatz dazu konnte der Nachweis von BDV-RNA Sequenzen in den PBMCs von anderen Forschungsgruppen nicht erbracht und somit nicht bestätigt werden (Lieb 1997; Richt et al. 1997; Bechter 1999; Kim et al. 1999), die Arbeitsgruppen diskutierten die Ergebnisse als mögliche Kontamination oder kreuzreagierende Antikörper, da in gesunden Kontrollgruppen ebenfalls Seroprävalenzen gefunden wurden, die mit einer niedrigen Avidität an die BDV-Antigene banden (Allmang et al. 2001).

In Gehirnproben jedoch wurden mittels Immunhistochemie, nestet RT-PCR und in situ Hybridisierung von psychisch Erkrankten als auch von gesunden Menschen BDV-AG und RNA gefunden (De la Torre et al. 1996). BDV wurde auch in zwei von dreißig gesunden autopsierten Gehirnen nachgewiesen, was zu der Annahme führte, dass BDV latent humanes Gehirngewebe infizieren kann, ohne klinische Symptomatik hervorzurufen (Haga et al. 1997).

Da im Verlauf der Erkrankung durch die zelluläre Immunabwehr die infizierten Nervenzellen degenerieren, hat die Infektion Auswirkungen auf das psychische Verhalten. ROTT und Mitarbeiter führten 1985 erstmals eine seroepidemiologische Studie mit Hilfe von Immunfluoreszenz-Analysen (IFA) durch, da sie Analogien zwischen BDV-induzierten Verhaltensstörungen in Tiermodellen und human psychiatrischen Erkrankungen erkannten. *In vivo* infizierte dieses Virus neben Neuronen auch Oligodendrozyten, Zellen mit glialen Elementen, die eine zentrale Rolle im neuronalen Funktionskreis spielen (Li et al. 2013), was mit affektiven Störungen (d.h. Depressionen und/oder Manien) assoziiert sein könnte (Rott et al. 1985). Es zeigen sich unspezifische neuropsychiatrische Veränderungen wie Bewusstseinsstörungen und im weitesten Sinne das hirnrorganische Psychosyndrom (HOPS) (Kretschmer 2003). Ungeklärt bleibt, ob BDV beim Menschen die Entstehung von Fettsucht auslösen kann (Modrow 2010).

Obwohl besonders bei psychiatrisch erkrankten Menschen spezifische Marker für die BDV-Infektion entdeckt wurden, wird das zoonotische Potential des Virus nach wie vor kontrovers diskutiert (Richt und Rott 2001; Schwemmler et al. 1999; Staeheli et al. 2000; Chalors et al. 2005; Hornig et al. 2012).

Ein validiertes System zur Diagnose von BDV-Infektionen fehlt, dennoch wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, um spezifische Antikörper und virale RNA zu finden. Die Tests weisen jedoch Unterschiede in Sensitivität und Spezifität auf. Die unspezifische Antigen-Antikörperbildung lässt sich bei serologischen Tests mit humanem Serum so erklären, dass tierische BDV-spezifische Antikörper eine stärker ausgeprägte Affinität zu entsprechenden Virus-Proteinen aufweisen als humane Antikörper (Allmang et al. 2001).

2010 konnten Forscher nachweisen, dass im menschlichen Genom genetische Elemente des Borna-Virus einen normalen Bestandteil darstellen (Horie et al. 2010). Das Borna-Virus ist ein RNA-Virus, normalerweise entsteht bei der Vermehrung keine DNA. Wie kommen BDV-Sequenzen in die chromosomale DNA? HEINZ erklärte, dass Retroelemente eine reverse Transkriptase besitzen, mit deren Hilfe sie eine DNA-Kopie ihrer RNA herstellen und in die chromosomale DNA der infizierten Zelle einbauen können. Aus dem exogenen Retrovirus wird, wenn die Infektion die Ei- oder Samenzelle betrifft, ein endogenes Retrovirus, das vererbt werden kann (Endogenisierung) (Heinz 2010).

HORIE beschreibt, dass es in der Evolutionsgeschichte nicht nur zur Endogenisierung sondern auch zur Kopie der viralen RNA in DNA und deren Einbau in die chromosomale DNA gekommen ist. Die phylogenetische Analyse zeigt, dass der Einbau vor mehr als 40 Millionen Jahren erfolgte, während Eichhörnchen die Borna-Sequenzen erst viel später erworben haben (Horie 2010).

2012 konnten Wissenschaftler BD-viruspezifische Antikörper auch in Liquores von Menschen mit psychiatrisch relevantem Krankheitsbild nachweisen um zu erkennen, dass der Mensch mit dem BD-Virus infizierbar ist. An über 10000 Patienten wurde getestet, ob das BD-Virus bzw. eines seiner Varianten Menschen sowohl infizieren als auch psychiatrische Störungen erzeugen kann (Bechter 2013).

2015 fanden Wissenschaftler ein neues Borna-Virus, das auf den Menschen übertragbar ist. Die Metagenomanalyse eines Bunthörnchens (*Sciurus variegatoides*), bei der das gesamte Erbgut mitsamt allen Mikroorganismen analysiert wird, identifizierte wenige Sequenzfragmente eines bisher unbekanntes Bornavirus (FLI Pressemitteilung 2015).

Der neue Vertreter der Borna-Viren entwickelte sich höchstwahrscheinlich innerhalb der Säugetierlinie der Borna-Viren und bildet den nächsten Verwandten zum Borna-Virus der Pferde. Das neue Virus wird VSBV-1 (Variegated Squirrel Borna-Virus 1) genannt. 2011 verstarben 3 befreundete Bunthörnchenzüchter im Alter zwischen 62 und 63 Jahren an einer Meningoenzephalitis. Zuvor zeigten sie klinische Symptome wie Fieber, Schüttelfrost, psychomotorische Verlangsamung, Verwirrtheit, Störungen der Okulomotorik, eine zunehmende Bewusstseinsminderung bis hin zum Koma. *Post mortem* wurde bei einem der verstorbenen Patienten Borna-Virus-spezifische IgG-Antikörper im Liquor und Serum nachgewiesen (Hoffmann et al. 2015).

Die überzeugende epidemiologische Verbindung zwischen den drei menschlichen Todesopfern (gleiche Symptomatik bei der gleichen ungewöhnlichen Aktivität: dem Züchten von Bunthörnchen) und dem Ergebnis der mikrobiologischen Testverfahren (BDV Gensequenzen in Gehirnproben von allen menschlichen Fällen entsprach dem BDV-Genom, das in einem Bunthörnchen von einem der Opfer gefunden wurde) deuten auf eine zoonotische Übertragung von den Hörnchen auf die Züchter. Ob sich Menschen untereinander anstecken können, bleibt unklar. Die Häufung der Todesfälle in Sachsen-Anhalt wird dadurch erklärt, dass die Bunthörnchenbesitzer offenbar die Tiere untereinander ausgetauscht haben. Es gibt keinen endgültigen Beweis für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein der BDV-Gensequenzen im Hirngewebe der an Enzephalitis Erkrankten und dem Auftreten der Symptome. Bunthörnchen sind ursprünglich aus Mittel- und Nordamerika als Heimtiere nach Europa eingeführt worden. Es ist möglich, dass infizierte Tiere importiert wurden aber es besteht auch die Möglichkeit, dass sich die Tiere in Deutschland durch den Kontakt infizierter Tiere angesteckt haben. Es gibt keine Daten über die Verbreitung des Virus in der Bunthörnchenpopulation und es ist nicht bekannt, ob die Tiere als Reservoir oder als Vektoren dienen. Unklar bleibt auch, ob andere Säugetiere mit dem neu entdeckten Virus infiziert werden können. Wenn man davon ausgeht, dass das neue Borna-Virus VSBV-1 einen Vektor bzw. das Reservoir „Bunthörnchen“ braucht, ist die Wahrscheinlichkeit, dass Bunthörnchenzüchter oder

Menschen, die einen engen Kontakt zu Bunthörnchen haben sich mit dem Virus zu infizieren höher ist als bei Menschen, die keinen Kontakt zu den Tieren haben. Da die Ansteckung von Mensch zu Mensch nicht bewiesen ist, scheint die Wahrscheinlichkeit sich von einem Menschen mit VSBV-1 zu infizieren sehr gering. Zurzeit ist dieses Risiko schwer einzuschätzen, da es nicht genügend Informationen zu dieser Problematik gibt (ECDC 2015).

4 Differentialdiagnostisch wichtige Erkrankungen

Die Symptomatologie der BD ist vielfältig, komplex und keineswegs pathognomisch, was eine Diagnose *prima vista* nicht möglich macht. Drei Symptomkomplexe werden bei der typischen BD beobachtet: motorische Störungen wie Paralysen und Krampfanfälle mit tonisch-klonischen Krämpfen (Grabner et al. 1998), Bewusstseinsstörungen wie Apathie, Müdigkeit, Schlafsucht und Sensibilitätsstörungen (Gellert 1995) und Verhaltensstörungen, die sich durch Übererregbarkeit, Schreckhaftigkeit und langsamen Fressens äußern (Grabner et al. 1998). Unspezifische Symptome wie Schwanken, Stolpern und Kreisbewegungen treten allerdings auch bei Neuroepitheliumtumoren, Mikroglomen und bakteriellen Enzephalitiden auf (Beech 1983; Paradis 1998). Ataxien und Lähmungen sind oftmals traumatisch bedingt (Nowak und Tietje 1999).

Viele andere Erkrankungen können zu neurologischen Symptomen führen, wobei virale Enzephalitiden als Hauptdifferentialdiagnosen gelten. Auch sollen Krankheiten, die ähnliche Symptome wie die der BD auslösen aber durch Bakterien, Viren, Toxine oder sonstige Einflüsse verursacht werden, differentialdiagnostisch von der BD unterschieden werden.

4.1 Tollwut



Abb. 14: Tollwut ist eine bei vielen Tierarten und dem Menschen tödlich verlaufende Viruskrankheit (Viehseuche de.academic.ru/dic.nsf/dewiki/1463440 Tollwut)

Als wichtige Differentialdiagnose zur BD-Virus-Infektion ist eine Infektion mit dem Tollwut-Virus anzusehen. Bei der Übertragung der Tollwut ist wie bei keinem anderen Virus die durch die Infektion der Stammganglien induzierte Verhaltensänderung Voraussetzung der Virusübertragung. Nach langsamer zentripetaler Wanderung von der Bissstelle über das Rückenmark zum Hirnstamm erreicht das Virus durch zentrifugale Wanderung entlang den Hirnnerven die Speicheldrüsen, in denen das Virus gerade dann repliziert wird, wenn im Exzitationsstadium die Bereitschaft zu beißen ihr Maximum erreicht hat (Krauss et al. 2004). Im Gegensatz zur Auswirkung der Tollwut-Virusinfektion ist eine Einbindung des Rückenmarks nicht typisch für BD (Furr und Reed 2008).

Die auf der ganzen Welt verbreitete ansteckende virale Tierseuche zeigt sich im Anfangsstadium mit Fieber, Kopfschmerzen, Nervosität, im Erregungsstadium mit motorischer Unruhe, Krämpfen am ganzen Körper und Speichelfluss und im Lähmungsstadium eine schnell fortschreitende Symptomatik mit Tod durch Lähmung des Atemzentrums (Joyce und Russel 1981).

Tollwut ist eine Zoonose, alle Säugetiere können an Tollwut erkranken. Nach einer Inkubationszeit von zwei bis acht Wochen beginnt die tödliche Erkrankung mit Wesensänderungen. Beim Hund zeigen sich Aggressivität und Übererregung („rasende Wut“), die später über Lähmungen („stille Wut“) durch Festliegen zum Tode führen. Wie bei der Borna´schen Erkrankung treten bei der Tollwuterkrankung atypische Verläufe auf, die einer Magen-Darm-Infektion (Gastroenteritis) ähneln. Die klinische Symptomatik der Hauskatze ähnelt der des Hundes. Beim Hausrind kommt es anfangs zu Verdauungsstörungen mit Ausgasungen und Durchfall. Die „rasende Wut“ äußert sich hier durch ständiges Brüllen und Muskelzuckungen. Bei kleinen Wiederkäuern dominiert die „stille Wut“, die Hinterbeine werden gelähmt und es kommt zum Festliegen. Die Klinik des Pferdes zeigt sich in der „rasenden Wut“ mit Rennen gegen Stellwände und Koliken, wobei

sich die „stille Wut“ in Apathie äußert. Die klinische Symptomatik der Apathie kann mit einer Borna'schen Krankheit verwechselt werden.

Beim Schwein dominieren Zwangsbewegungen und Beißwut. Bei Wildtieren führt die Tollwut zu den Verhaltensänderungen hinsichtlich der Scheu vor dem Menschen (Tollwut Wikipedia 2016).

Auch können psychiatrische Erkrankungen einer Tollwut ähneln. Das Guillain-Barré-Syndrom geht mit einer Störung des peripheren Nervensystems einher und führt zu einer fortschreitenden Lähmung der Extremitäten, was mit der „stillen Wut“ einer Tollwut verwechselt werden kann. Die Erkrankung kann durch eine Liquoruntersuchung von einer paralytischen Tollwut abgegrenzt werden (Apotheken-Umschau 2015).

4.2 Enzephalitis verursachende Viren

Der Vollständigkeit halber sollen noch die Viren genannt werden, die eine Enzephalitis verursachen, oftmals aber nicht im europäischen Raum zu finden sind. Sie stammen von Arthropoden und spielen somit eine Rolle bei der Entstehung von Zoonosen. Menschen und Tiere sind oft „Sackgassenwirte“, da sie keine ausreichende Virämie entwickeln, um einen Beitrag zum Übertragungszyklus leisten zu können. Die klinischen Symptome reichen oft von einem unspezifischen grippeähnlichen Syndrom bis zur Enzephalitis, die mit tödlichem Verlauf endet (Bossi et al. 2004).

4.2.1 Togaviridae

Die Alphaviren werden von Stechmücken übertragen. Die Östliche Pferdeenzephalitis (EEE) ist die schwerste der arboviralen Enzephalitiden und erfordert bis zu 70% Todesfällen. Die Westliche Pferdeenzephalitis (WEE) ist weniger neuroinvasiv als die EEE, die Mortalitätsrate liegt bei 3%.

Die Venezolanische Pferdeenzephalitis (VEE) tritt in Zentral- und Südamerika auf. 1971 verendeten in Texas 200 000 Pferde und mehrere Tausend Menschen infizierten sich (Bossi et al. 2004).

Am lebenden Tier kann aufgrund der klinischen Symptomatik nur eine Verdachtsdiagnose für Pferdeenzephalomyelitiden gestellt werden. Die Klinik äußert sich beim akuten Verlauf mit zentralnervösen Störungen, die von Fieber begleitet sind und von absoluter Depression bis Paralysen und Ataxien gekennzeichnet sind. Ein Nachweis früher (IgM) Antikörper z. B. als ELISA sind in den USA verfügbar. *Post mortem* ist eine Virusisolierung aus Blut, Lymphknoten, Milz und Lunge möglich. Ein indirekter Nachweis der Enzephalitis-Infektionen kann mittels Antikörpernachweis im HAH-Test im Sinne eines epidemiological screenings erfolgen (Liess et al. 2014).

4.2.2 Flavaviridae

Die Japanische Enzephalitis (JE) ist in ganz Asien verbreitet. Der weltweit wichtigste Verursacher der arboviralen Enzephalitis fordert jährlich 50 000 Erkrankungen und 15 000 Todesfälle (Cardos 2000).

Die West-Nile-Virus-Enzephalitis (WNV) findet sich in Afrika, dem Mittleren Osten, Westasien und Südeuropa. Die Mortalitätsrate steigt mit dem Alter der Patienten und liegt bei 12-14% (Campbell 2002).

Die Saint-Louis-Enzephalitis (SLE) tritt in den USA auf. Die Letalität liegt zwischen 3 und 30% (Assay et al. 2000).

Die Zeckenenzephalitis (TBE) ist weit verbreitet in Österreich, Estland, Lettland, der Tschechischen Republik, der Slowakei, Deutschland, Ungarn, Polen, der Schweiz, Russland, der Ukraine, Weißrussland und Slowenien. Unterteilt wird sie in die Russische Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis (RSSE) und die Zentraleuropäische Zeckenenzephalitis (ZEE).

Das Looping-III-Virus wurde in Schottland identifiziert und durch die Schafzecke *Iodes Riccius* übertragen. Aufgrund der Bewegungsstörungen, die die Erkrankung verursacht, wird sie „Springkrankheit“ genannt (Reid et al. 1972).

4.2.3 Bunyaviridae

Die La-Crosse-Enzephalitis (LAC) wird durch ein Virus übertragen, das über Stechmücken auf Erdhörnchen und den Menschen übertragen werden kann, wobei die Mortalitätsrate bei Enzephalitispatienten bei unter 1 % liegt (Bossi et al. 2004).

Das Toskana-Virus (TOS) ist in Italien verbreitet. Der Krankheitsverlauf ist meist günstig (Braito et al. 1998) und auch das Rift-Valley-Fieber in Ost- und Südafrika, das Rinder, Büffel, Schafe, Ziegen, Kamele und gelegentlich den Menschen befällt (WHO 1993) verläuft normalerweise leicht.

4.2.4 Arenaviridae

Die Lymphozytäre Choriomeningitis (LCM) wird durch Nager übertragen und kommt in Europa, Nord- und Südamerika, Australien und Japan vor.

4.2.5 Machupo- und Junin-Viren

Diese Viren kommen in Südamerika vor und werden durch Nager übertragen, die aber selbst keine Krankheit entwickeln (Bossi et al. 2004).

4.2.6 Paramyxoviridae

Das Hendra-Virus (früher: Morbillivirus) kommt bei Pferden in Australien vor und wird von Fledermäusen des Genus *Pteropus* übertragen (Bossi et al. 2004), während das Nipah-Virus

in Malaysia durch das gleiche Fledermausreservoir übertragen wird und eine leichte Erkrankung bei Schweinen verursacht (Tan et al. 2002).

4.3 Morbus Aujeszky

Die Aujeszky'sche Krankheit (Morbus Aujeszky, Pseudowut, Pseudorabies, infektiöse Bulbaparese, Juckseuche, mad itch) ist eine Infektionskrankheit, die als Hauptwirt das Schwein bedient. Bei allen anderen empfänglichen Tieren endet die Erkrankung tödlich. Verursacht wird die Erkrankung durch das Herpes-Virus suis-1 und verursacht respiratorische und je nach Alter ZNS-Symptome (Hartmann und Hein 2008). Differentialdiagnostisch muss die Aujeszky'sche Krankheit immer in Gegenden einbezogen werden, in denen diese Infektion beim Schwein enzootisch verbreitet ist (Dietz 2006).

4.4 CCN

Die Cerebrocorticalnekrose (CCN) ist bei Wiederkäuern auf einen Thiaminmangel zurückzuführen. Es zeigen sich Steifheiten im Gang sowie Paralysen. In der Humanmedizin nennt sich die Avitaminose Beriberi (Frey und Althaus 2007).

4.5 Coenurusbefall

Die Drehkrankheit ist eine enzootisch auftretende parasitäre Erkrankung des Gehirns, das hauptsächlich Schafe aber auch Menschen betrifft. Übertragen wird die Erkrankung durch die Finne des Quesenbandwurms des Hundes (*Taenia multiceps*) und endet in schwankendem Gang bis zum Wandern im Kreis (Schweizer et al. 2006).

4.6 Trächtigkeitstoxikosen, Ketosen

Die Trächtigkeitstoxikose beim Schaf stellt eine Stoffwechselerkrankung des hochträchtigen Mutterschafs dar. Es zeigen sich Ataxien, Tremor, Zähneknirschen, Blindheit, Krampfanfälle, Festliegen und Koma. Im Gegensatz zur Ketose bei Rindern und Milchziegen erkranken Schafe nicht erst einige Wochen nach der Geburt, sondern zu 75% in der Phase der Hochträchtigkeit und ca. 25 % kurz nach bzw. während der Geburt (Bostedt und Dedié 1996).

4.7 Traberkrankheiten



Abb. 15: gestörte Körperhaltung (und Gangstörung) bei einem an Scrapie erkrankten Schaf (De.wikipedia.org scrapie)

Die Traberkrankheit oder Scrapie, die durch infektiöse Eiweißstoffe (Prionen) hervorgerufen wird, ist eine tödlich verlaufende Erkrankung des Gehirns bei Schafen und Ziegen. Sie äußert sich in Verhaltens- und Gangstörungen und lösen einen hochgradigen Juckreiz aus. Wie die „Creutzfeldt-Jakob-Krankheit“ und „Kuru“ des Menschen gehört sie zu den übertragbaren (transmissiblen) spongiformen Enzephalopathien (TSE) (Manuelidis 2003).

4.8 Visna

Das Retrovirus verursacht bei Schafen chronische Erkrankungen der Lunge (Maedi) und des zentralen Nervensystems (Visna) und wird deshalb als Maedi-Visna-Virus (MVV) bezeichnet (Adams 2010).

4.9 Q-Fieber

Das gramnegative Bakterium *Coxiella burnetii* verursacht die Zoonose „Query-Fieber“, die grippeähnliche Symptome, Leber- oder Lungenentzündungen hervorruft (RKI Q-Fieber 2012).

4.10 Herpes-Virus-Infektion

Herpes-Virus-Infektionen beim Pferd werden durch verschiedene Viren ausgelöst. Wirtschaftlich am bedeutendsten ist die Infektion mit dem Equinen Herpes-Virus 1 (EHV-1). Sie ist durch Kontakt weltweit verbreitet und die meisten Pferde sind im ersten Lebensjahr schon infiziert (Donaldson und Sweeny 1998).

Das EHV-1 kann eine Rhinopneumonitis mit Fieber, Anorexie und Nasenausfluss (Allen et al. 1999; Van Maanen 2002) oder den Virusabort der Stuten auslösen. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang aber die Equine Herpes-Virus-Enzephalomyelitis (Parese-Paralyse-Syndrom, Myelitis disseminata, Schlaganfall des Pferdes, EHV-1 Infektion). Die mit spinalen Ausfällen einhergehende Erkrankung von Pferden nach Infektionen mit equinen Herpes-

Viren tritt seit Jahrzehnten in den Pferdepopulationen zahlreicher Länder auf. Sie sorgt - meist saisonal - immer wieder für übersteigerte Reaktionen seitens der Pferdehalter und Tierärzte (Mayr 1989). Es handelt sich um endemische Verlaufsformen mit geringer Ausbreitungstendenz. Wahrscheinlich kommt es durch EHV-1 im zentralen Nervensystem ähnlich wie im trächtigen Uterus zu infektionsbedingten Gefäßschädigungen und Thrombosen, die zu Symptomen wie Ataxien bis zu schweren Paralysen führen (Friday et al. 2000; Stierstorfer et al. 2002; Van Maanen 2002).

EHV-4 verursacht ebenfalls eine Rhinopneumonitis, jedoch keinen Virusabort (Studdert et al. 1981).

Die Entzündung der Atemwege manifestiert sich vor allem als Rhinitis und Pharyngitis, teilweise kommt es auch zu einer Lungenentzündung. Die Inkubationszeit beträgt 2 bis 10 Tage. Die Erkrankung äußert sich mit Fieber, Husten, Nasen- und Augenausfluss. Es kommt zur Neutropenie und Lymphopenie und u. U. zur bakteriellen Sekundärinfektion. Infolge einer Myelitis kommt es zu Lähmungen der Hinterhand und neurologischen Ausfällen (Pursell et al. 1979). Das Herpes-Virus vom Typ 1 ist serologisch und genetisch eng mit dem equinen Herpes-Virus Typ 4 verwandt (Allen und Turtinen 1982).

Besonders ist, dass die Erreger latent und persistierend im Körper verbleiben (Roizmann 1974). Bei der Viruslatenz wird kein infektiöses Virus gebildet, während bei der Viruspersistenz infektiöses Virus gebildet wird, was aber keinen lytischen Effekt auf die Wirtszelle ausübt; d. h. selbst nach überstandener Infektion verbleiben die Viren in Form eines Latenzzustandes in Ganglien, wo sie vom Immunsystem nicht eliminiert werden und unter äußeren Einwirkungen, Immunsuppression oder Stress aktiviert werden können (Allen et al. 1999; Van Maanen 2002).

4.11 Tetanus



Abb. 16: Ein Pferd mit Tetanus bei Ankunft in der Klinik, breitbeinige Stellung (Foto: Gerhards, cavallo.de)

Tetanus wird durch eine toxische Infektion mit dem obligat anaeroben Sporenbildner *Clostridium tetanie* verursacht (Duning und Schäbitz 2007).

Es kommt zu neurologischen Auffälligkeiten wie Krämpfen und Steifheiten in der Kiefermuskulatur, Nackenmuskulatur und Bauchmuskeln, sowie schmerzhaften Krämpfen, die durch laute Geräusche, körperliche Berührung oder Licht ausgelöst werden können (Green et al. 2007).

4.12 Leptospiren

Gelegentlich zeigt eine Leptospireninfektion (Spirochäten) (Pearce et al. 2007) beim Pferd ähnliche Symptome wie eine anfängliche BDV-Infektion; sie äußert sich gelegentlich mit Inappetenz, Fieber oder Ikterus (Roberts et al. 1952).

4.13 Listerien



Abb. 17: Kopfschiefhaltung bei einem Schaf mit Listeriose (Foto L. Mahin, aus de.wikipedia.org)

Die bakterielle Infektionserkrankung verbreitet sich vor allem über verdorbene bzw. verschmutzte Futtermittel. Es zeigt sich im weiteren Verlauf eine Entzündung des Gehirns. Durch die Entzündung der Hirnhäute treten Lähmungen und Körperfehlstellungen auf (Seeliger 1958).

4.14 Weitere Ursachen

Auch raumfordernde Prozesse wie Tumoren (Holshuh und Howard 1982), Druse-bedingte metastasierte Abszesse (Boyle 2011) oder posttraumatische Zustände von Gehirn und Rückenmark können weitere Ursachen sein, die zu neurologischen Ausfällen führen (Bach et al. 2001).

Ein Hydrozephalus (Oey et al. 2011) verändert wie physikalische Einflüsse, z.B. Hitzschlag oder andere kreislaufbedingte Störungen den mentalen Status (Van Damsen 2012).

Differentialdiagnostisch sollten auch die Virusinfektion Equine Infektiöse Anämie (EIA) (Boulanger und Avery 1975), die Epilepsie (Van der Ree und Wijnberg 2012) und der toxisch bedingte Hahnentritt (Australien Stringhalt, Zuckerfuß) (Markham 1644) genannt werden.

Differentialdiagnostisch wird auch die equine motorische Nervenzell-Degeneration (EMND) beschrieben. Sie ist eine seltene neurodegenerative Erkrankung des Pferdes, die mit einem niedrigen Vitamin-E-Serumspiegel assoziiert ist. Es zeigen sich Leistungsinsuffizienz und ein abnormes Gangbild, das hahnentrittähnliche Bewegungen beschreibt (Divers et al. 1997).

Als nichtinfektiöse Ursachen werden Stoffwechselstörungen hepatogenen oder nephrogenen Ursprungs genannt. Beim hepatoenzephalen Syndrom erzeugt die erhöhte Konzentration von Ammoniak im Blutplasma eine dem klinischen Bild der Borna'schen Erkrankung vergleichbaren Bewusstseinstörung. Parasitär kann das ZNS durch die Erdnematoden *Halicephalobus deletrix* und *Strongylus vulgaris* sowie durch die protozoäre Myeloenzephalitis (EMP) entzündet werden (Weigand und Grabner 1997; Grabner et al. 2002).

Eine Narkolepsie ist als neurologische Erkrankung durch exzessive Tagesschläfrigkeit und Kataplexien (Tonusverlust) charakterisiert (RKI 2005).

5 Experimentelle Infektionen

Die experimentellen Infektionen von Versuchstieren mit BDV stellen wichtige und vielseitige Modelle für die Erforschung von BDV-Mechanismen und Abwehrmechanismen des ZNS dar. Eine Vielzahl an Spezies ist experimentell infizierbar.

5.1 Kaninchen

Das Kaninchen war nach den ersten Versuchen das Versuchstier der Wahl (Zwick und Seifried 1925), da es nach einer Inkubationszeit von nur drei bis vier Wochen erste Anzeichen von Depression, Ermüdung und Unaufmerksamkeit zeigte. In der ca.14 tägigen Krankheitsphase wurden die Kaninchen durch den Verlust von Stäbchen und Zäpfchen in der Retina blind (Krey et al. 1979b).

Die Erkrankung schritt mit Somnolenz, Gliedmaßenparese, Anorexie, Abmagerung fort bis schließlich Koma und Tod eintraten (Zwick und Seifried 1925).

5.2 Huhn

Nach einer Inkubationszeit von mehr als 18 Monaten zeigen die äußerst empfänglichen Tiere anfangs unkoordinierte Bewegungen, sind handlungsunfähig, werden ohnmächtig und magern ab (Zwick et al. 1927). Histologisch fand man eine diffuse Enzephalitis mit Gefäßbeteiligung. Jedoch konnte eine Beteiligung anderer Krankheitserreger nicht ausgeschlossen werden und eine erfolgreiche Übertragung von BDV auf Hühner konnte nicht gesichert werden. Nach intrazerebraler Injektion mit Emulsion aus BDV-infiziertem Gehirnmateriale konnten bei Hühnern weder Krankheitssymptome noch histologische Veränderungen nachgewiesen werden (Nicolau und Galloway 1936). Auch in weiteren Versuchsreihen konnten keine BDV-typischen Krankheitserscheinungen ausgelöst werden (Alkewitz 1939).

Über Wechselfassagen zwischen Kaninchen und embryonierten Hühnereiern konnte schließlich das BDV übertragen werden (Ludwig et al. 1973; Gosztanyi et al. 1983). Es wurde beobachtet, dass Hühner in der Herde erkrankten. In Einzelhaltung klangen die sensomotorischen Ausfallerscheinungen ab, was womöglich auf Stressfaktoren in der Herdenhaltung zurückzuführen war (Ludwig et al. 1985).

5.3 Affe

Nach einer Inkubationszeit von 4 bis 8 Wochen erkrankten Affen nach experimenteller Übertragung, wobei das klinische Bild dem der Kaninchen ähnelte (Zwick et al. 1928). Bei Rhesusaffen konnten Retinaveränderungen ausgelöst werden, die denen der idiopathischen Retinopathie des Menschen ähnlich ist (Stitz et al. 1981).

5.4 Katze

Neurologische Störungen ließen sich bei drei von acht experimentell mit BDV-Virus infizierten Katzen auslösen, es zeigte sich eine nicht-eitrige Enzephalitis (Lundgren et al. 1995). Obwohl die Tiere das Virus nicht komplett eliminieren konnten, erholten sich alle vom akuten Stadium. Eine BDV-AK-positive Katze mit neurologischen Störungen wurde einer Gehirnautopsie unterzogen. Es zeigten sich nur bestimmte Hirnregionen und überwiegend Neurone BDV-positiv. Histologisch zeigten sich axonale Degeneration, Neurophagie, mononukleäre Zellinfiltration in Bereichen der Medulla cerebri und keine Anomalitäten im Bulbus olfactorius (Nakamura et al. 1999a). Mittlerweile wird die Krankheit heute als Borna-disease-like-meningoencephalomyelitis oder feline Borna disease (FBD) bezeichnet, wobei die Borna'sche Krankheit weder bei Katzenzuchten noch bei Ausstellungen ein Problem darzustellen scheint (Hartmann und Hein 2008).

5.5 Ratte

Die BDV-Infektion der Ratte ist ein beliebtes experimentelles Modell, um die Pathogenese von BDV zu studieren (Gosztanyi und Ludwig 1995; Stitz et al. 1995). Als Standard-Rattenmodell werden adulte Lewis-Ratten im Alter von 4-6 Wochen infiziert, welche etwa 3 Wochen nach Infektion mit dem Wildtyp-Virus eine akute Krankheitsphase entwickeln. Das klinische Bild ist bei neugeborenen und adulten Ratten ähnlich und reproduzierbar, doch ist die BDV-Infektion abhängig vom Genotyp des Wirtstieres und des inokulierten Virusstammes. Schwerere klinische Symptome und mehr neuropathologische Veränderungen zeigten sich nach Infektion mit der Maus-adaptierten Variante CRNP5 als bei Verwendung der Ratten-adaptierten Variante CRP3 (Nishino et al. 2002).

Schwarzkappen-Ratten erkrankten trotz Persistenz des Virus im ZNS nicht an Entzündungsreaktionen des Gehirns nach i.c. Infektion (Herzog et al. 1991), Wistar-Ratten hingegen einwickelten nach i.c. bzw. i.n. Infektion ein nicht regelmäßig auftretendes klinisches Symptom mit einer Inkubationszeit von bis zu einem Jahr (Nitzschke 1963). In neonatal infizierten Fisher-Ratten konnten mehr pathologische Veränderungen als in Lewis-Ratten festgestellt werden (Pletnikov et al. 2002b,c), obwohl Lewis-Ratten früher häufig wegen ihrer hohen Empfindlichkeit für Pathogenesestudien eingesetzt wurden (Narayan et al. 1983a).

1994 wurde der Versuch gestartet, entwöhnte Ratten mit eines in der Zellkultur adaptierten BDV zu infizieren. Die klinische Symptomatik trat ca. einen Monat verzögert ein und zeigte die Symptome einer typischen BD, während die Verwendung einer hohen Dosis desselben Virusstammes nur eine milde Enzephalitis auslöste (Oldach et al. 1994).

Bei den meisten Studien wurden die Tiere intrazerebral inokuliert, was wie die intranasale Infizierung im Gegensatz zu der intravenösen Eingabe in einer BDV-Infektion resultierte (Carbone et al. 1987).

5.5.1 Infektion immunkompetenter Ratten

Die experimentelle Infektion von adulten Ratten ähnelt in vielerlei Hinsicht der natürlichen BD bei Pferden und Schafen. Die Anfangsphase zeigt sich im biphasischen Krankheitsverlauf mit Hyperaktivität, Verhaltensstörungen, Aggressivität, Ataxie, Somnolenz und Depression. Die chronische Phase schließt sich nach zwei bis drei Wochen der akuten Infektion an und es ist ein stetiger Rückgang der inflammatorischen Reaktion trotz der hohen Virenlast im ZNS zu beobachten, wobei klinische Symptome wie Teilnahmslosigkeit, Ataxien, Paresen und Paralysen auftreten (Narayan et al. 1983a, 1983b; Hirano et al. 1983; Kao 1985).

5-10 % der Tiere werden fettleibig (Obesitas) und erreichen bis zu 300% des normalen Körpergewichts, wenn sie die akute Enzephalitis überwinden (Ludwig et al. 1988; Gosztonyi et al. 1991). Die Immunantwort befreit die immunkompetenten Ratten nicht vom Virus, es persistiert lebenslang in konstanten Mengen in autonomen Nervenfasern (Hatalski et al. 1994; Narayan et al. 1983a; Schneider et al. 1997) und in der chronischen Phase auch in nicht neuronalen Zellen in Niere und Darm (Stitz et al. 1998).

Die Entzündungszellen, die mit einer Latenz von 2-4 Wochen nachzuweisen sind, bestehen aus CD4+ und CD8+ Zellen, Makrophagen, B-Zellen und Plasmazellen (Narayan et al. 1983b; Deschl et al. 1990).

Verantwortlich für den Neuronenverlust im limbischen System und im Kortex des Gehirns werden die CD8+ T-Zellen gemacht (Stitz et al. 1995).

Lymphozyten wurden aus mit an Borna-Disease erkrankten Ratten isoliert und an immunsupprimierte Tiere transferiert. Aus dem Gehirn gewonnene T-Zellen zeigten eine hohe lytische Aktivität gegen Zielzellen; der adoptive Transfer von Milzzellen und zervikalen Lymphknoten verursachte erst nach Co-Kultivierung mit BDV-infizierten Fibroblasten zytotoxische Aktivität und provozierte BD-ähnliche Symptome (Batra et al. 2003; Planz et al. 1993; Sobbe et al. 1997).

Abhängig vom Zeitpunkt des Transfers BDV-N-spezifischer CD4-Zelllinien wird die immunpathologische Krankheit relativ zur Infektion erhöht oder vermindert (Richt et al. 1989). Inokuliert man vor der Infektion BDV-spezifische CD4+-T-Zellen, kann die Infektion verhindert werden. Die Tiere zeigen nur eine geringfügige Enzephalitis und konnten nach einer kurzen Virusreplikation im Gehirn das Virus komplett eliminieren, da die Zelllinie nicht zytolytisch aktiv ist und die CD4+-T-Zellen unterstützend eliminierend wirken (Nöske et al. 1998). Neben der Reaktion des spezifischen Immunsystems erfolgt auch eine Aktivierung

von Astrozyten und Mikroglia (Herden et al. 2005; Deschl et al. 1990). Während der akuten Phase der Erkrankung werden Antikörper gegen N und P gebildet, die allerdings nicht neutralisierend wirken (Furrer et al. 2001). Ein gestörter axonaler Transport wird ab dem 6. Tag p.i. durch geschwollene und degenerative Axone beobachtet (Gies et al. 1998). Die neurologischen Symptome verschlechtern sich mit dem Grad der Entzündung durch die Vermehrung an mRNA-Mengen an IL-6, TNf- und iNO (Stitz et al. 1995). Als Folge der Entzündung verändert sich das Neurotransmitterverhältnis, vor allem Dopamin betreffend. Außerdem kommt es zu Veränderungen der mRNA Menge von Cholecystokinin, Glutamic acid decarboxylase und Stomatostatin (Solbrig et al. 1996a; Lipkin et al. 1997).

5.5.2 Infektion immuninkompetenter Ratten

Die Infektion neonataler Ratten wird als „persistent tolerant infection of the newborn“ (PTI-NB)-Modell bezeichnet. Aufgrund der zentral induzierten virusspezifischen T-Zell-Toleranz verursacht die Infektion keine Entzündungsreaktion oder Symptome der Borna'schen Krankheit, weshalb die lebenslang persistierende Infektion auch als persistierende tolerante Infektion bezeichnet wird (Bautista et al. 1994; Pletnikov et al. 2002a; Sauder und Staeheli 2003; Carbone et al. 1991; Rubin et al. 1995; Sauder und De la Torre 1999).

Aufgrund der Immuntoleranz gegenüber dem Virus treten immunpathologische Entzündungsreaktionen in den Hintergrund (Hirano et al. 1983). Die Borna'sche Krankheit ist eine immunvermittelte entzündliche Erkrankung des ZNS. Die Tatsache, dass adult infizierte und durch Cyclophosphamid immunsupprimierte Tiere nicht erkrankten, gab Hinweise auf die immunpathologische Eigenschaft (Narayan et al. 1983 a,b). Die Borna'sche Krankheit konnte durch adoptiven Transfer von Milzzellen erkrankter Ratten auf immunsupprimierte BDV-infizierte Tiere ausgelöst werden (Narayan et al. 1983a).

Adulte BDV-infizierte Ratten wurden mit Cyclosporin-A immunsuppressioniert (Stitz et al. 1989). Dies besitzt eine starke inhibitorische Wirkung auf T- Zellen und beweist, dass die T-zellvermittelte Immunantwort bei der BD den entscheidenden Pathogenesemechanismus darstellt (Herzog et al. 1985; Stitz et al. 1989; Übersicht in Stitz et al. 1993).

Die neonatal intrazerebral infizierten (NBI-) Tiere sind kleiner als Kontrolltiere und zeigen aufgrund eines selektiven Neuronenverlustes im Kleinhirn, Hippocampus und im Kortex (Bautista et al. 1995; Eisenman et al. 1999; Gonzales-Dunia et al. 2000) Emotions- und Lernschwächen sowie Hyperreaktivität auf neue Reize (Bautista et al. 1994; Dittrich et al. 1989; Hornig et al. 1999; Pletnikov et al. 1999b).

Die Tiere nehmen zwar normal Futter auf, haben aber obwohl der Glukose- und Wachstumshormonspiegel und der insulin-like growth factor-1 unverändert ist (Bautista et al. 1994) eine Wachstumshemmung. Der Verdacht, dass eine Verhaltensstörung der Tiere möglicherweise eine Ursache der Unterernährung (Levitsky und Strupp 1995) war, wurde

nicht bestätigt, da die klinischen Symptome und pathologischen Veränderungen in experimentell mit BDV-infizierten und experimentell unterernährten Ratten ein unterschiedliches Ergebnis zeigten (De la Torre 2002; Dietz und Pletnikov 2003). Die Tiere können im Gegensatz zu den gesunden nicht zwischen Saccharin-, Quintin- und Salzgetränken unterscheiden und zeigen eine Hyperaktivität (Bautista et al. 1994). Bei den NBI-Tieren findet man BDV in praktisch allen Geweben (Herzog et al. 1984; Morales et al. 1988). Gibt man jedoch ausreichend lange neutralisierende Antikörper, zeigt sich in organspezifischen Zellen der Peripherie kein Antigen mehr, während es in den Nervenfasern nachweisbar ist (Stitz et al. 1998). Überträgt man Serum von infizierten immunkompetenten Ratten auf immuninkompetente infizierte Tiere, reduziert sich die Ausbreitung des Virus auf das Nervensystem (Nöske et al. 1998).

Die neonatal infizierte Ratte dient aufgrund des Aufkommens von Verhaltensauffälligkeiten, Lerndefiziten und Hirnentwicklungsstörungen als experimentelles Modell für neuropsychiatrische Erkrankungen des Menschen wie Autismus (Pletnikov et al. 1999b; Hornig et al. 2001) und Schizophrenie (Dittrich et al. 1989; Rubin et al. 1999a). Persistent infizierte Tiere können über einen Kontakt von mehreren Tagen native Tiere anstecken (Morales et al. 1988; Sauder und Staeheli 2003). Gibt man Urin der Trägerratten in die Nase dieser Tiere, beobachtet man nach 24-30 Tagen erste Krankheitserscheinungen (Sauder und Staeheli 2003). Eine persistierende ZNS-Infektion kann durch intrazerebrale oder intranasale Infektion ausgelöst werden, die mit der Entwicklung von Arealen des ZNS, die noch postnatal reifen, interferiert. Es kommt zur selektiven Neuronendegeneration in Hippocampus und Gyrus dentatus und Kleinhirnhypoplasie mit Verlust von Purkinjezellen (Narayan et al. 1983a, 1983b; Morales et al. 1988; Carbone et al. 1991a; Bautista et al. 1995; Eisenman et al. 1999; Hornig et al. 1999; Rubin et al. 1999a; Gonzales-Dunia et al. 2000), wobei das Kleinhirn eine normale Entwicklung bis zum Ende der ersten postnatalen Woche zeigt (Bautista et al. 1995). Am 21. Tag postnatal, zum Abschluss der ZNS-Entwicklung, ist die Molekular- und Körnerzellschicht deutlich kleiner als bei Kontrolltieren (Bautista et al. 1995; Hornig et al. 2001; Pletnikov et al. 2002a). Die Degenerationen der Neuronen im Gyrus dentatus werden durch Gliazellen ersetzt (Carbone et al. 1991; Hornig et al. 1999; Zocher et al. 2000) und für die Lerndefizite und Gedächtnisstörungen verantwortlich gemacht (Hornig et al. 1999; Rubin et al. 1999a; Gonzales-Dunia et al. 2000; Zocher et al. 2000). Zwischen Tag 27 und 75 p.i. gehen viele infizierte Purkinje-Zellen verloren, obwohl sie die Infektion anfänglich überleben (Bautista et al. 1995; Eisenman et al. 1999; Zocher et al. 2000). Ab dem 3. Tag nach intrazerebraler Infektion wird diffuse reaktive Astrozytose mit Gliose beschrieben (Bautista et al. 1995; Carbone et al. 1991), was als Ursache für die vermehrte Genexpression proinflammatorischer Cytokine bezeichnet wurde (Benveniste 1997).

NBI-Ratten zeigen durch die Dysgenese im Kleinhirn und Hippocampus (Carbone et al. 1991; Narayan et al. 1983a) Veränderungen im Verhalten, die bei psychiatrischen Störungen des Menschen beschrieben sind wie Schizophrenie (Altshuler et al. 1987; Fish et al. 1992), affektive Krankheiten (Soares und Mann 1997) und Autismus (Kemper und Bauma 1993). Die Defizite im Serotonin-, Norepinephrin-Neurotransmittersystem zeigen Parallelen zu dem Verhalten von mit an ASD (autism spectrum disorders) erkrankten Kindern (Bautista et al. 1994, 1995; Plata-Salaman et al. 1999; Pletnikov et al. 1999a, 1999b, 2000; Rubin et al. 1999; Trottier et al. 1999; Tsai 1999).

Immunsupprimiert man adulte Ratten mit Dexamethason und infiziert sie mit BDV, zeigen sie mildere Entzündungsreaktionen und Symptome im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es findet sich vermehrt BDV-RNA und proinflammatorische Cytokine, die wahrscheinlich durch das Virus hochreguliert werden (Morimoto et al. 1996).

5.6 Das Mausmodell

Anfänglich war man der Überzeugung, dass Mäuse resistent gegenüber einer Infektion mit BDV seien, da die adult infizierten Mäuse keine Krankheitssymptome entwickelten (Kao et al. 1984; Rubin et al. 1993).

Nach neonataler Infektion mit der Verwendung einer mausadaptierten Viruspräparation entwickelten die Mäuse nach vier bis sechs Wochen erste klinische Symptome, was auch mit Infektion mit Mäusen des Stamms MRL während der postnatalen Phase gelang (Hallensleben et al. 1998). Sie zeigten stumpfes Fell, Kopfschiefhaltung, neurologische Erkrankungen, Kümmern und einen Verlust von ca. 20% ihres Körpergewichtes innerhalb von vier Tagen (Hallensleben et al. 1998).

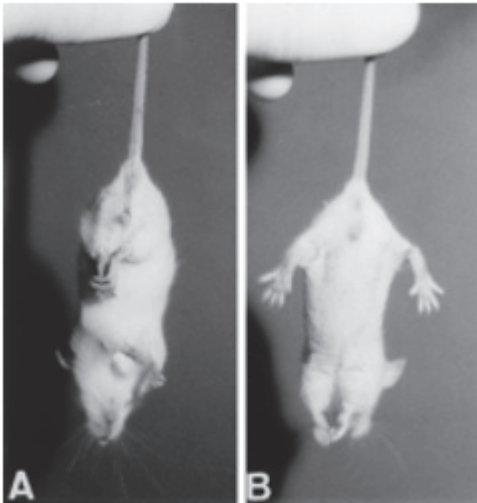


Abb. 18: (A) unphysiologische Stellung der Hinterbeine einer BDV-infizierten MRL-Maus mit frühen Anzeichen einer neurologischen Erkrankung;

(B) physiologische Stellung der Hintergliedmaßen des gesunden Wurfgeschwisters (Hallensleben et al. 1998)

MRL-Mäuse erkranken an BD und entwickeln neurologische Symptome während B10.BR nicht akut an BD erkranken. Diese immunologische Ignoranz beschreibt das Nichtaktivieren der potentiell reaktiven T-Zellen im Organismus, die trotz vorhandenem Antigen nicht aktiviert werden (Hausmann et al. 1999).

Für die Grundlagenforschung von ZNS-Erkrankungen hat man BDV-p24-exprimierende transgene Mäuse entwickelt. So hat man die Möglichkeit, neuropsychiatrische Erkrankungen des Menschen wie Schizophrenie und Autismus zu erforschen, da sich in den Mäusen im Gegensatz zu experimentell infizierten Mäusen keine histopathologischen Veränderungen im ZNS finden. Die Verhaltensstörungen werden also als Reaktion auf Neurotransmitterebene beobachtet, was bei Menschen in den Erkrankungen gefunden wird (Kamitani et al. 2003).

5.7 Gerbil-Modell

Vergleicht man die Unterschiede der Borna-Virus-Infektion bei Ratte und Gerbil (Lee et al. 2003), zeigen Gerbile eine sehr hohe Empfänglichkeit, an BDV zu erkranken (Nakamura et al. 1999a). Sie zeigen schwere neurologische Symptome mit hoher Mortalitätsrate (Watanabe et al. 2001, 2003), wobei sich im Gegensatz zur Ratte keine Astrozytose findet und trotz hohem BDV-Titer-Nachweis im Gehirn keine Anzeichen einer Enzephalitis aufkommen. Die neuronale Funktionsstörung scheint auf die Expression proinflammatorischer Zytokine zurückzuführen sein (Watanabe et al. 2003).

5.8 Spitzhörnchenmodell

80% der Tiere zeigten Störungen höherer Verhaltensweisen, die mit dem Verlauf der Entzündung im limbischen System korrelierten. 20 % entwickelten typische Verläufe mit neurologischer Symptomatik (Sprankel et al. 1987).

6 Gesetzliche Grundlagen

Um die Jahrhundertwende gab es unterschiedliche Auffassungen darüber, ob die BD unter das Seuchengesetz fallen solle oder nicht (Gensert 1896; Schumm 1896; Siedamgrotzky und Schlegel 1896). 1896 trat das Gesetz der Anzeigepflicht für die Gehirn- und Rückenmarksentzündung der Pferde für die Königliche Provinz Sachsen in Kraft. Im Jahre 1900 folgte auf Drängen der Pferdebesitzer eine Verordnung zur Gewährung von Entschädigungen für betroffene Tierbesitzer. Der Freistaat Württemberg und der Volksstaat Hessen führten 1922 bzw. 1924 die Anzeigepflicht bei Pferden mit dieser Tierseuche ein (Bode et al. 2004b).

6.1 Anzeige- und Meldepflicht

1951 wurde in der ehemaligen Deutschen Demokratischen Republik die Anzeigepflicht für die BK eingeführt. 1953 wurden erstmalig Besitzer eines infolge Borna'scher Krankheit mit Zustimmung des Kreistierarztes notgeschlachteten Pferdes nach erbrachter histologischer Beweisführung staatlich entschädigt. Die BK war für die heutige Bundesrepublik Deutschland für den Westteil seit 1981 bis 2010 meldepflichtig. Allerdings bestand für alle Formen der Pferdeenzephalomyelitis Anzeigepflicht. Die „ansteckende Gehirn-Rückenmarksentzündung der Einhufer“ unterlag der Meldepflicht, unter die in juristischer Hinsicht Pferde und auch Schafe fallen. Andererseits wird das Borna-Virus in der Tierseuchenerreger-Einfuhrverordnung zu den Tierseuchenerregern gezählt; laut dieser Verordnung löst das Virus die „seuchenhafte Gehirn-Rückenmarkentzündung der Pferde (Borna'sche Krankheit)“ aus (Dieckhöfer 2006).

Erläuterungen der gesetzlichen Auffassung der Borna'schen Krankheit finden sich in von GEISSLER et al. im Standardwerk „Lose-Blatt-Sammlung“ Tierseuchenrecht in Deutschland und Europa (o.J.). Dort wird das auslösende Virus als nicht klassifiziert eingestuft und erklärt, dass im Zuge der Krankheit eine 80-90%ige Letalität auftritt. Die Diagnose wird durch histologische Untersuchung des Gehirns gestellt und durch den Erregernachweis (auch Antigen) nach Verimpfung auf Zellkulturen oder auch intrazerebraler Verimpfung in Kaninchen sichergestellt. Eine Virus-Identifikation erfolgt durch Immunfluoreszenz oder den Nachweis von komplementbindendem Antigen im Gehirn des beimpften Versuchstieres mit spezifischem Immunsereum. Weiter heißt es dort, dass serologisch Antikörper im Liquor cerebrospinalis mit indirekter Immunfluoreszenz nachweisbar sind. Eine spezifische Therapie sei nicht gegeben (Geissler et al. o.J.).

Seit dem 13.12.2010 besteht für die BDV keine Meldepflicht mehr (Bundesrat 2010). Im Bundesgesetzblatt Jahrgang 2011 Teil I Nr. 7 vom 11.02.2012 wird die Borna'sche Krankheit nicht mehr aufgeführt.

6.2 Pferdekauf

Der Pferdekauf war bis zum Ende des Jahres 2001 in den §§ 481 bis 493 des BGB geregelt in Verbindung mit der sogenannten „Kaiserlichen Verordnung“ betreffend der Hauptmängel und Gewährsfristen beim Viehhandel vom 27.03.1899. Dem Dummkoller, einem dieser wenigen Hauptmängel, konnte aus forensischer Sicht die Borna'sche Krankheit zugerechnet werden. Dem Käufer stand in dem Fall ein Gewährleistungsanspruch zu (Dieckhöfer 2006).

Seit dem 01.01.2002 griff die Modernisierung des Schuldrechtes (EU-Vorgabe), insofern gab es diese „Haupt- oder Nebenmängel“ nicht mehr. Der Verkäufer hatte nun die Verpflichtung, dem Käufer eine mängelfreie Sache zu verschaffen, gem. § 433 Abs. 1 Satz 2 BGB.

7 Diagnose der Borna-Virus-Infektion

Im Zusammenhang mit der Borna'schen Krankheit kommt es hinsichtlich der schwierigen Diagnostik immer wieder zu erheblichen fachlichen Kontroversen. Makroskopisch lassen sich an akuter BD-verendeter Tiere am Gehirn keine Veränderungen erkennen, außer einer leichten Hyperämie oder ödematisierten Hirnhäuten (Heinig 1969). Nach abgelaufener BD stellt sich manchmal ein Hydrocephalus externus und internus dar (Narayan et al. 1983a,b; Irigoien et al. 1990; Bilzer und Stitz 1994).

7.1 *Post Mortem* Diagnostik

Die Befunde der histologischen Untersuchung waren für die Erforschung der Borna'schen Krankheit von großer Bedeutung. Jost und Degen fanden 1909 bei histologischen Untersuchungen des Gehirns des Pferdes mit BK besondere Einschlusskörperchen in den Zellkernen von Ganglienzellen.

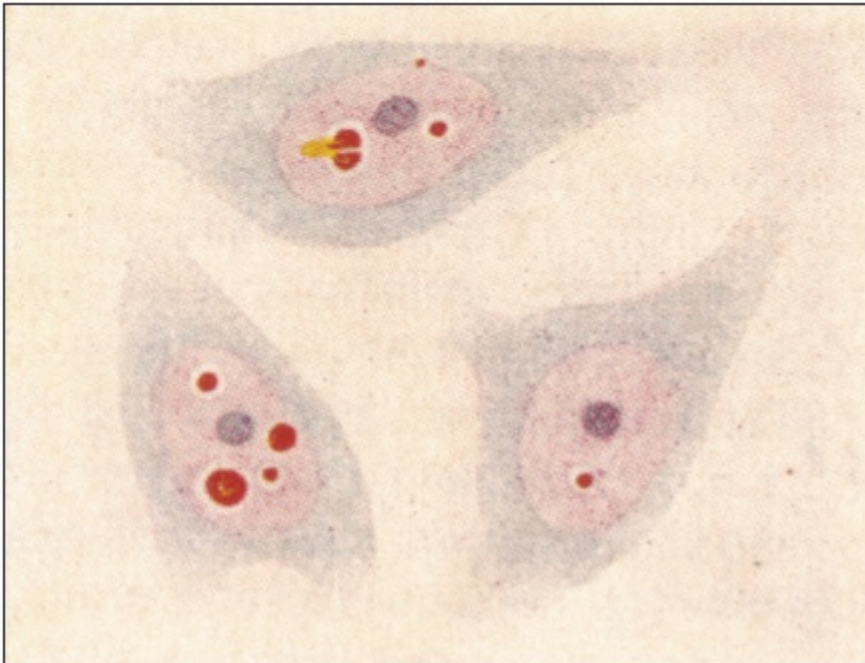


Abb. 19: Kerneinschlusskörperchen in großen polymorphen Ganglienzellen des Ammonshorns bei Borna'scher Krankheit des Pferdes. Färbung nach Lentz; Ölimmersion (aus Nieberle und Cohrs 1970)

Sie stellten fest, dass es sich bei der Borna'schen Erkrankung um eine akute, disseminierte, infiltrative, nichteitrige Enzephalomyelitis vom lymphozytären Typ und vaskulärem Charakter handelt (Dexler 1900; Joest und Degen 1909, 1911).

Die histopathologischen Untersuchungen und der Tierversuch waren lange Zeit die Möglichkeit, den Nachweis der BD zu erbringen. In die Diagnostik wurde die Komplementbindungsreaktion eingeführt (Von Sprockhoff 1954), die aber insensitiv war (Heinig 1969). Durch die Fluoreszenz konnte später BDV-Antigen in Gehirnen und Zellkulturen nachgewiesen werden (Wagner et al. 1968; Shaddock et al. 1970; Danner und Mayr 1973).

Weitere *post mortem* Verfahren sind Immunhistologische Verfahren zum Antigennachweis (Wagner et al. 1968; Gosztanyi und Ludwig 1984; Ludwig et al. 1988). Sehr aussagefähig ist die histologische Untersuchung des ZNS, zumeist verbunden mit Immunhistochemie unter Verwendung spezifischer Antikörper, da sich die Veränderungen im zentralen Nervensystem und in der Retina zeigen (Ludwig 1995; Rott und Becht 1995; Richt et al. 2000, 2007).

Das Auftreten von perivaskulären und parenchymatösen Infiltraten aus T-Zellen, Makrophagen und B-Zellen kennzeichnet histologisch die schwere, nicht-eitrig Meningoencephalomyelitis (Denschl et al. 1990; Planz et al. 1993; Bilzer et al. 1994, 1995; Lipkin und Briese 2007).

An Gehirnmaterial kann die Diagnose BD über den Nachweis von virusspezifischer RNA mit der RT-PCR oder in situ-Hybridisierung sowie durch Virusisolierung in der Zellkultur gestellt werden. Während der akuten Phase der Borna'schen Krankheit ist beim Pferd immer Virus im Gehirn nachweisbar. Im Gegensatz dazu werden bei einer inapparenten BDV-Infektion BDV-Antikörper nie im Liquor sondern ausschließlich im Serum nachgewiesen und es kann kein BDV aus dem Gehirn isoliert werden, was in *post mortem* Versuchen an BDV-seropositiven Pferden mit immunhistologischen und virologischen Methoden bewiesen werden konnte (Herden et al. 1999).

Im Laufe der Erkrankung kommt es im neuronalen Gewebe zu degenerativen Prozessen. Es werden Zerstörungsprozesse an Pigmentepithel und Photorezeptoren mit folgender Retinaatrophie beschrieben (Krey et al. 1979b, Narayan et al. 1983b; Geiss et al. 1990; Kacza et al. 2000).

Um aus Gehirnschnitten genetisches Material des Virus zu ermitteln, werden In-situ-Hybridisierungstechniken angewendet (Gosztanyi und Ludwig 1995).

7.2 Intra vitam Diagnostik

Da die Erkrankung ein variables neurologisches Krankheitsbild hervorruft, ist eine sichere Diagnosestellung *intra vitam* anhand klinischer Parameter äußerst schwierig, was vor allem

auch auf die offenbar recht häufig klinisch inapparent bleibenden Infektionen zutrifft (Grabner et al. 2002).

1951 beschrieben MÜLLER und DORN bei Pferden mit BK eine Lymphopenie sowie eine verlangsamte Blutsenkungsgeschwindigkeit (Müller und Dorn 1951), wobei der diagnostische Nutzen zweifelhaft blieb (Iben 2006). Die Komplementbindungsreaktion (KBR) wurde zur BK-Diagnostik genutzt, als das komplementbindende s-Antigen gefunden wurde (von Sprockhoff 1954), was aber wegen geringer Sensitivität wenig von Nutzen war (Iben 2006).

Als indirekter Nachweis eines Kontaktes mit einem Erreger dient ein Antikörpernachweis, der bei asymptomatischen als auch klinisch apparenten Verläufen möglich ist. Logischerweise setzt er die oftmals zeitverzögerte Bildung von Antikörpern voraus, womit sein Nachweis kein Beweis einer akuten Infektion ist. Die indirekte Immunfluoreszenz zum Nachweis BDV spezifischer Antikörper stellte sich als zuverlässige Möglichkeit bei der *intra vitam* Diagnostik heraus, der Nachweis BDV-spezifischer Antikörper konnte in 86 von 98 Fällen die Verdachtsdiagnose BD *intra vitam* bestätigen. Dies entspricht einer Sensitivität von 88%. Zu falsch negativen Ergebnissen kam es bei frühen akuten Erkrankungen, einem perakuten Krankheitsverlauf oder nach einer Vorbehandlung mit Kortikosteroiden. Mittels direktem Erregernachweis in der Cerebrospinalflüssigkeit durch TR-PCR konnte in 16 von 57 Fällen (28%) eine richtige Diagnose gestellt werden. Serologische Untersuchungen mittels ELISA und Westernblot in Liquor und Serum zeigten sich bei Verwendung von rekombinanten Proteinen aufgrund häufiger falsch positiver Ergebnisse als nicht geeignet für eine *intra vitam* Diagnose. Weiterführend wurde die Spezifität des IFA-Tests anhand von neurologisch auffälligen Pferden ohne BD-Infektion und mit inapparenter BD-Infektion überprüft, wobei keine falsch-positiven Ergebnisse zustande kamen. Demzufolge stellt die Immunfluoreszenz im Vergleich mit anderen Methoden eine vielversprechende Möglichkeit in der Diagnostik der Borna'schen Krankheit dar (Grabner et al. 2002). Wegen der hohen Reproduzierbarkeit und Spezifität ist der IIFT die Methode der Wahl (Metzler 1977; Herzog und Rott 1980; Danner 1982; Kailer 1998).

Großflächige Untersuchungen haben ergeben, dass BDV-reaktive Antikörper weltweit vorkommen. Antikörper wurden im Serum, im Plasma und im Liquor cerebrospinalis gefunden und das sowohl bei erkrankten Säugetieren als auch bei klinisch inapparent infizierten Tieren, wenn der Titer auch relativ niedrig war (Sauder et al. 2002). Ein Titerverlauf gibt Anhaltspunkte für den Grad der Infektion, jedoch müssen die serologischen Methoden eine hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität erreichen. Verschiedene Versuche mit verschiedenen Testsystemen zum Nachweis BDV-spezifischer AK und RNA ergaben große Unterschiede hinsichtlich der Ergebnisse (Nübling et al. 1999).

7.2.1 Nachweis BDV-spezifischer Antikörper

7.2.1.1 Indirekter Immunfluoreszenztest (IIFT)

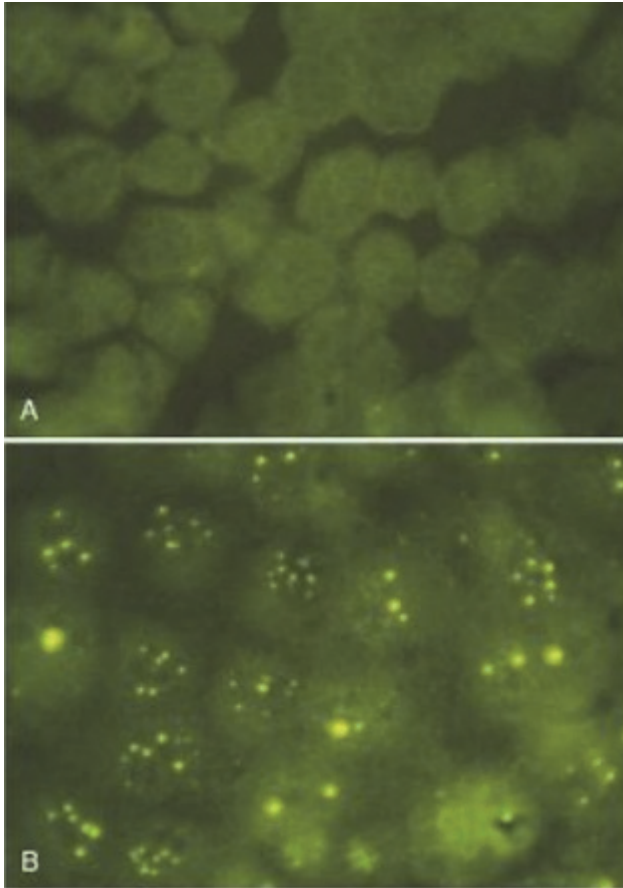


Abb. 20: Indirekter Immunfluoreszenztest vom Pferdeserum mit Madin-Darby-Hundenierenzellen (MDCK, Madin-Darby canine kidney)

A) BDV-positives Serum inkubiert mit nicht infizierten MDCK-Zellen

B) BDV-positives Serum inkubiert mit BDV-infizierten MDCK-Zellen (Sellon und Long 2007)

Der IIFT wird seit 1969 als Nachweisverfahren der BDV-spezifischen Antikörper verwendet (Wagner et al. 1968).

Bei dem indirekten Immunfluoreszenztest binden nachzuweisende BDV-spezifische Antikörper aus dem Patientenserum oder der Cerebrospinalflüssigkeit auf der an der Festplatte fixierten Antigenen an. Die Bindung der Antikörper wird durch fluoreszenzkonjugierte sekundäre Antikörper sichtbar gemacht. Die Bestimmung der Antikörpertiter erfolgt auf persistent BDV-infizierten MDCK-Zellen (Herzog und Rott 1980). Eine Reaktion mit nichtinfizierten Zellen findet nicht statt, weshalb die Anti-BDV-Antikörper ausgelöste Fluoreszenz als spezifisch gilt (Rott et al. 1991). Durch das gleichzeitige Vorkommen von Antikörpern gegen das Virus im Serum und der Cerebrospinalflüssigkeit

kann durch eine Seroconversion oder einen Anstieg des Titers um drei bis vier Titerstufen die Diagnose gestellt werden (Grabner et al. 2002; Reichelt 2009).

Zeigt sich die typische intranukleäre Fluoreszenz sowohl in nicht infizierten Kontrollzellen als auch in den infizierten Zellen, ist die Probe seronegativ, was manchmal zu subjektiven Ergebnissen führen kann, da das Auswerten der Ergebnisse aufgrund unspezifischer Hintergrundreaktionen Erfahrung voraussetzt (Sauder et al. 1996; Waltrip et al. 1995).

Da bei psychiatrischen Patienten häufig Autoantikörper nachzuweisen sind, die mit nuklearen Strukturen reagieren (Legros et al. 1985; Sirota et al. 1991) kann man nicht ausschließen, dass BDV-infizierte Zellen zu einer Veränderung der Expression zellulärer Proteine führen, wodurch die Testserumantikörper zur Reaktion geführt werden und somit falsch positive Ergebnisse liefern. Dennoch wird der Test als „Gold-Standard“ bezeichnet, obwohl es sich manchmal nur um geringe Titer handelt (Carbone 2001).

In der perakuten Phase sowie durch Verwendung von Immunsuppressiva kann es zu negativen Ergebnissen kommen (Grabner et al. 2002).

7.2.1.2 Immunoblot-Assay (IB), Westernblot (WB)

In dem sehr zeitaufwändigen Westernblot werden Proteine in einem Proteingemisch nachgewiesen. Zahlreiche Variationen finden in der serologischen BDV-Diagnostik Anwendung. Virusspezifische Antigene werden mittels Affinitätschromatographie isoliert und für den IB verwendet (Haas et al. 1986).

Die immobilisierten, denaturierten BDV-spezifischen Proteine werden mittels SDS-Page auf eine Nitrozellulosemembran übertragen (blotting). Die Ladungswechselwirkungen ermöglichen, dass die Proteine an der Membranoberfläche haften bleiben. Die Virusproteine werden mit Patientenserum inkubiert und man kann mittels enzymmarkierten sekundären Antikörpern gebundene Antikörper nachweisen, die gegen den Fc-Teils der Immunglobuline im Patientenserum gerichtet sind. Das Antigen kann identifiziert werden. Antigenquellen können Zellhomogenate oder gereinigte Antigene aus Kaninchennierenzellen (Fu et al. 1993), Rattengehirnen (Kao et al. 1993) oder Bakterien darstellen, die BDV-spezifische Proteine exprimieren (Briese et al. 1995; Kishi et al. 1995a,b; Nakamura et al. 1995; Nakaya et al. 1999; Takahashi et al. 1997).

Bei bestehender BDV-Infektion werden die Antigene N, P und M erkannt (Briese et al. 1995, Rott et al. 1991), verläuft die Erkrankung jedoch symptomlos, wird oft nur ein Protein erkannt (Fu et al. 1993; Fukuda et al. 2001; Nakaya et al. 1999; Rott et al. 1991; Sauder et al. 1996; Takahashi et al. 1997; Waltrip et al. 1995). Möglicherweise müssen diese Fälle als Kreuzreaktion diskutiert werden (Fu et al. 1993). Seren gelten als positiv, wenn mindestens zwei BDV-Antigene erkannt werden (Waltrip et al. 1995). Das Ergebnis kann manuell oder

durch weitere quantitative Methoden unter Verwendung von computergestützten Bildgebungssystemen ausgewertet werden (Carbone 2001).

7.2.1.3 Dot-Blot

In der einfach durchzuführenden Methode, spezifische Antikörper nachzuweisen, wird teilgereinigtes, rekombinantes Antigen verwendet. Es kommen spezifische Reaktionen zwischen rekombinantem BDV-Antigen und spezifischen Antikörpern, aber durch die Teilreinheit auch unerwünschte Reaktionen zwischen Antikörpern gegen GST (Glutathionine-S-Transferase), E. Coli-Antigenen und diversen anderen Proteinen auf. Somit ist der Dot-Blot höchstens als „Screening“-Verfahren für die serologische BDV-Diagnostik geeignet (Waltrip et al. 1995).

7.2.1.4 ELISA

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ELISA-Systeme werden häufig als serologische Testverfahren mit hohem Probendurchsatz verwendet. Es ist ein hochempfindliches serologisches System mit erhöhter Sensitivität und im Gegensatz zu IFA und IB in der Lage, unabhängig von den Testdurchführenden quantitative Ergebnisse zu liefern (Carbone 2001).

7.2.1.4.1 „Klassischer“ ELISA

Das antikörperbasierte Nachweisverfahren beruht auf enzymatischer Farbreaktion. Der sekundäre Antikörper ist gegen den FC-Teil der Immunglobuline des Patientenserums gerichtet. Verschiedene Proteine dienen als AG: in E-coli exprimierte BDV Proteine (N, P und M) mit His-Tag werden nach Aufreinigung der Proteine wieder entfernt (Weisman et al. 1994; Briese et al. 1995), wobei diese Methode durch das Hinzufügen einer Negativkontrolle verbessert wurde (Evengard et al. 1999). Obwohl ELISA ein hochempfindliches serologisches Assay-System ist, wurde berichtet, dass es einige Schwierigkeiten hinsichtlich der Auffindung von BDV-Antikörpern in verschiedenen Spezies gab (Horimoto et al. 1997; Katz et al. 1998; Carbone 2001).

7.2.1.4.2 Antikörper-Capture-ELISA

Für die Analyse hochtitriger Rattenserum wurde der capture-ELISA zum Auffinden von Anti-P40-Antikörpern evaluiert (Tsujimura et al. 1999).

7.2.1.4.3 Kompetitiver ELISA (cELISA)

Zu rekombinantem p40-Ag werden auf einer Platte p40-spezifische mAK hinzugegeben. Mit einem Peroxidase-konjugiertem sekundären Antikörper wird die Bindung an den FC-Teil der Mausimmunoglobuline nachgewiesen (Katz et al. 1998).

7.2.1.4.4 Reverse-type Sandwich ELISA (RS-ELISA)

Um eine hohe Spezifität zu erlangen wird eine Mikrotiterplatte mit bakteriell exprimiertem BDV-p40 beschichtet. Hinzugegebene BDV-spezifische AK binden mit nur einer Molekülseite an das p40. Biotinyliertes p40-Ag wird durch noch freie Bindungsstellen der bereits haftenden p40 spezifischen Serum-AK gebunden und durch Streptavidin-Peroxidase sichtbar gemacht (Horimoto et al. 1997).

7.2.2 Nachweis BDV-spezifischen Antigens

Diese Technik erfolgt meist *post mortem*, da sich das BDV-spezifische Antigen in neuronalem Gewebe anreichert.

7.2.2.1 Immunhistochemie (IHC)

Post mortem können enzymvermittelter Substratumsatz durch die Bindung von polyklonalen (Caplazi und Ehrensperger 1998; De la Torre et al. 1996b; Gosztonyi und Ludwig 1984) oder monoklonalen (Bilzer et al. 1995; Herden et al. 1999; Herzog et al. 1994; Lundgren et al. 1995a; Wehner et al. 1997; Weissenböck et al. 1998) Antikörpern gegen BDV-spezifische Antigene sichtbar gemacht werden. Die zu untersuchenden Organe sind formalinfixiert und in Paraffin eingebettet.

7.2.2.2 Immunoblot (IB)

Beim Immunoblot können neben Geweben auch Nasensekrete, Tränenflüssigkeit, Speichel und Liquor untersucht werden (Bilzer et al. 1995; Herzog et al. 1994; Lebelt und Hagenau 1996). Studien, in denen Organe klinisch an BD erkrankter Pferde, Schafe und Esel untersucht wurden, ergaben bei der Methode des IB und der IHC vergleichbare Ergebnisse (Bilzer et al. 1996; Herden et al. 1999).

7.2.2.3 Antigen-Capture-ELISA

Eine höhere Sensitivität als der IHC oder der IB scheint der Antigen-Capture ELISA oder „Sandwich“ ELISA zu erlangen, der BDV-AG in Organen erkrankter Tiere nachweisen konnte, bei denen im IHC oder dem WB keine AG gefunden wurden (Bilzer et al. 1995; Lebelt und Hagenau 1996).

Ein Ziegenserum enthält gegen Mausimmunglobuline gerichtete Antikörper. Darüber werden monoklonale AK gegen p24 und p40 an eine ELISA-Platte gebunden. Nach Zugabe von Testmaterial werden die gebundenen Antigene über Hyperimmunseren von Kaninchen gefunden. Der Zusatz von AK gegen Kaninchen-IgG, das mit alkalischer Phosphatase konjugiert ist, macht den Substratumsatz sichtbar. BDV-AG kann im Gehirn oder in peripheren Organen von Rindern, Pferden und Katzen nachgewiesen werden (Bode et al. 1994b; Dürrwald 1993; Lundgreen et al. 1995b).

7.2.2.4 Triple ELISA-Test

Den Nachweis von pAG (BDV-spezifisches Plasma-Antigen), AK (Antikörpern) und CIC (Zirkulierenden Immunkomplexen, circulating immune complexes) verspricht der dreifach Sandwich-ELISA. Das von einem Pferd stammende und an Kaninchengehirn adaptierte Wildvirus wird als Laborstamm V (Zwick et al. 1927) bei BDV-Untersuchungen als Referenzstamm genutzt. KFu-2, gegen das BDV-24 kDa Protein gerichtet und W1H8, gegen das BDV-38/40 kDa Protein gerichtet, dient in den Tests als monoklonale Antikörper. Als laborinterne Positiv-Kontrolle dienen Gehirnproben der Pferde „Schimmel“ und „Treptow“. Diese beiden Pferde waren an der klassischen Borna'schen Krankheit erkrankt und sind zur Diagnosestellung über Antigen und PCR in der Arbeitsgruppe von PD Dr. Liv Bode (RKI) bearbeitet worden. Das Verfahren zum Nachweis von BDV-Infektionen über den Nachweis zirkulierender Immunkomplexe und hierfür verwendbarer diagnostischer Kits ist unter der Dokumentenidentifikationsnummer DE19758017A1 am 29.07.1999 patentiert. Beim Triple-ELISA werden aus den ungerinnbar gemachten Blutproben die weißen Blutzellen über Ficoll-Paque abgetrennt und das Blutplasma auf drei Parameter untersucht: BDV-spezifisches Plasma-Antigen (pAG), Zirkulierende Immunkomplexe (circulating immune complexes, CIC) und Antikörper (AK) (Bode et al. 2001). Es werden für alle Tests / Parameter dieselben Fang-Antikörper eingesetzt (modulares Prinzip) und zwar BDV-spezifische anti-N und anti-P Protein monoklonale Antikörper (Ludwig et al. 1993). Zur Bestimmung von pAG wird als zweiter BDV-spezifischer Antikörper Hyperimmunserum aus Kaninchen verwendet und über alkalische Phosphatase gekoppelte sekundäre Antikörper (AP-conjugated AffiniPure Goat Anti-Rabbit IgG, Fc-Fragment-spezifisch, Dianova) gemessen. Über den Antigenteil werden die Fang-Antikörper gebundenen CICs unter Verwendung von BDV-spezifischem Anti-Pferde IgG, gekoppelt mit alkalischer Phosphatase (Dianova) bestimmt. Zur AK-Messung wird BDV-spezifisches standardisiertes Antigen (s-AG, soluble antigen) (Ludwig et al. 1993) aus infiziertem Gehirn an die Fang-Antikörper gebunden und damit die Proben-Antikörper unter Verwendung eines an alkalische Phosphatase gekoppelten sekundären AK (Anti Pferde IgG von der Ziege, Dianova) nach der ELISA-Methode (Bode et al. 2001) gemessen. S-AG Präparationen wurden bereits in früheren diagnostischen Tests für die Komplementbindungsreaktion verwendet (Nitzschke1963; Dieckhöfer 2006).

Die Immunkomplex- bzw. Antigentiter-Messungen lassen sich gut mit dem Krankheitsgeschehen korrelieren und geben Aufschluss über das Ausmaß an Virusaktivierung. So kann auch ein zeitlicher Verlauf dokumentiert werden; bei positivem Antigen befindet sich das Pferd im akuten Schub, bei entsprechend hohen Immunkomplexen liegt die Virusvermehrung zurück oder dauert an. Die Antigene des Borna-Virus sind sehr stabil und werden selbst im Komplex mit Antikörpern nur langsam abgebaut. Sich

wiederholende Schübe führen damit zu einer Akkumulation von Virusmaterial im Körper, welches über den Bluttest gemessen werden kann (Apmis 2008).

So soll das BDV-Antigen (gebunden an PBMCs und frei im Plasma) und die zirkulierenden Immunkomplexe (CICs) verlässliche Marker für BDV-Infektionen bei Tier und Mensch sein (Bode et al. 2001), wobei andere Gruppen das in Frage stellen (Wolff et al. 2006a,b). Plasma-Antigenämie und CICs könnten das Auffinden von viraler RNA in der Abwesenheit von Antikörpern erklären (Vahlenkamp et al. 2000). Auch in weiteren Untersuchungen konnten die *intra vitam* gestellte Diagnose mittels BDV-Triple-Enzymimmunoassay *post mortem* nicht bestätigt werden (Herzog et al. 2008).

7.2.3 Nachweis CIC

Der CIC (zirkulierende Immunkomplexe) Test wird zum Nachweis von zirkulierenden Immunkomplexen des Borna-Virus angeboten und kann zur Untersuchung von Menschen-, Pferde-, Hunde- und Katzenblutproben eingesetzt werden. Getestet wird mit BDV-Enzymimmunoassays (BDV-EIA). Die wichtigsten Infektionsmarker sind hierbei zirkulierende Immunkomplexe (CIC), die nach Antigenschüben durch Reaktion mit Antikörpern entstehen. Die CIC sind zusammen mit den freien Antigenen die wichtigsten Anzeichen für das Ausmaß der Virusaktivierung, auch im zeitlichen Verlauf (Apmis 2008).

Neuere Untersuchungen aus Chongqing bestätigen, dass plasmabasierte CICs dem Antikörpernachweis überlegen sind (Liu 2015).

Eine Studie im Iran untersuchte psychisch kranke und gesunde Menschen mit dem Triple-ELISA und stellte fest, dass die neurotrope Virusinfektion BDV in Form von CICs bei psychiatrischen Patienten häufiger als bei gesunden Spendern nachgewiesen werden konnte und zeigte eine Korrelation der BDV-Infektion und affektiven Störungen. Interessanter Weise zeigte sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied, da die Prävalenz von CICs bei 42,3% der Frauen und 38,7% bei Männern lag (Mazaheri-Tehrani et al. 2014). Die geschlechtsspezifischen Unterschiede nach Titer und Prävalenz einer Antikörperantwort auf fremde Antigene, Infektionserreger und Autoantigene sind in der Literatur beschrieben (Mitchell et al. 1992, 1998; Lahita 1999; Sieck 2001; Grimaldi 2006). Die stärkere humorale Immunantwort ist bei Frauen nach einer Impfung oder Infektion beschreiben, da Östrogene eine stimulierende Wirkung auf die B-Zellproliferation und den Serum IgG-Spiegel haben, während Testosteron die B-Zell Funktion unterdrückt (Rifkind 1972; Jacobson 2004).

In einer anderen Studie wurde mit dem gleichen Testverfahren eine Erhebung an Pferden durchgeführt mit dem Ergebnis, dass Wallache mit 11,8% positiv infiziert und erkrankt waren, Stuten mit 9,6% und Hengste mit 6,7% (Dieckhöfer 2006).

7.2.4 Nachweis viraler RNA

Post mortem lässt sich virale RNA in den Organen nachweisen, *intra vitam* gelingt es, p24- und p40 spezifische RNA nachzuweisen (Briese et al. 1994; Cubitt et al. 1994).

7.2.4.1 Northern Hybridisierung

Das Übertragen der in der Gelelektrophorese aufgetrennten RNA auf eine Membran mit spezifischer Markierung der RNA-Sequenzen durch die Hybridisierung ist eine gute Methode, um BDV-spezifische genomische als auch mRNA nachzuweisen. Sie liefert sehr gute histologische Informationen, insbesondere wenn sie mit der Immunhistochemie, die den infizierten Zelltyp ermittelt, kombiniert wird (Carbone et al. 1987).

Sie ist leider nicht geeignet, geringe Mengen viraler RNA nachzuweisen, oder sollte die BDV-RNA abgebaut werden (was bei menschlichen Autopsieproben aufgetreten war) (Carbone 2001), ist jedoch beim Auffinden von BDV-Infektion im ZNS bei Versuchstieren erfolgreich (Sauder et al. 2002).

7.2.4.2 RT-PCR und nested RT-PCR

Reverse Transkription und PCR kann durch das Ergänzen einer PCR mit nested Primern um das 100-fache an Sensitivitätssteigerung erfahren. Die erhöhte Sensitivität birgt allerdings die Gefahr der falsch positiven Ergebnisse durch Kontamination oder RT-PCR Inhibitoren wie beispielsweise Heparin oder Hämoglobin (Schwemmler et al. 1999).

Lange ging man davon aus, dass BDV nicht im peripheren Blut zu finden sei und beschränkte sich auf invasive Probeentnahmetechniken wie z.B. Lumbalpunktion für Liquor oder Gewebebiopsie. Nach der Entdeckung der BDV in Rattenblutzellen nutzte man den RT-PCR, um periphere Blutzellen zu testen (Sierra-Honigmann et al. 1993), benötigte aber bald einen sensibleren Test. Die nested RT-PCR (=geschachtelte PCR) für den Nachweis der RNA ist seit 1994 diagnostisch verfügbar (Zimmermann et al. 1994b; Vahlenkamp et al. 2000). Sie wurde ursprünglich entwickelt, um sehr kleine Mengen von BDV-RNA in zirkulierenden peripheren mononukleären Blutzellen in neonatal infizierten Ratten zu identifizieren (Sierra-Honigmann et al. 1993).

7.3 Diagnose der ABV-Infektion

Da die ABV eine vermutete Korrelation zur PDD aufweist (Honkavuori et al. 2008; Kistler et al. 2008; Rinder et al. 2009) wird erst diese Diagnose überprüft. Der Nachweis lymphoplasmazytärer Infiltrate oder histologische Schnitte ist der Goldstandard. Biopsien am lebenden Tier sind nicht immer befriedigend, da die Sensitivität nur zwischen 66-76% liegt (Doolen 1994; Gregory et al. 1996a; Rinder et al. 2010b). Die *intra vitam* Diagnostik ist noch sehr unsicher (De Kloet und Dorrestein 2009).

Infiltrate in Ganglien oder Nerven des Gastrointestinaltraktes (Graham 1991, Gregory et al. 1994; Degernes et al. 1996) sichern nach einer Magen- oder Kropfbiopsie die Diagnose PDD. Da die Kropfbiopsie nur eine Sensitivität von 76% aufweist, wird etwa ein Viertel der PDD Fälle fälschlicherweise als negativ beurteilt (Dolen 1994; Gregory et al. 1996). Wahrscheinlich liegt das Problem in einer unsachgemäßen Biopsieentnahme, da nicht immer Nervengewebe in der Biopsie enthalten ist. Als invasives Testverfahren wird die Immunhistochemie beschrieben. Nicht invasive Verfahren wie rRT-PCR, konventionelle PCR, ELISA, Westernblot (Villanueva et al. 2010) und Immunfluoreszenz (Herzog et al. 2010) werden teilweise erfolgreich zur Diagnose einer ABV eingesetzt. Sie können *intra vitam* mit klinischem Material aus Blut, Kropfabstrich, Kloakenabstrich oder Kot durchgeführt werden (Brüggemann 2012).

PCR Diagnostik: extrahierte RNA wird mittels reverser Transkription in cDNA umgeschrieben. Unter Einbeziehung einer Gelelektrophorese stehen für die anschließende PCR konventionelle Protokolle zur Verfügung (Kistler et al. 2008; Weissenböck et al. 2009a; Villanueva et al. 2010). Da die ABV allerdings Sequenzheterogenität aufweist, ist es möglich, dass die Zielsequenzen der in der PCR verwendeten Primer abweichen und ein Nachweis der RNA nicht gelingt. Mittels der *in situ* Hybridisierung kann sowohl genomische als auch mRNA im Gewebeschnitt nachgewiesen werden. Durch digoxinmarkierte Sonden kann RNA von ABV-2 und ABV-4 dargestellt werden, ohne jedoch die Genotypen unterscheiden zu können (Weissenböck et al. 2010).

ABV kann mittels Immunhistochemie (ICH) am Gewebeschnitt nachgewiesen werden. Auf Gewebeschnitte werden spezifische Erst-Antikörper gegeben, an denen ein konjugierter Brücken-Antikörper bindet, um das Antigen im Gewebe durch eine Reaktion mit Antikörpern darzustellen. Eine enzymatisch katalysierte Farbreaktion zeigt, dass polyklonale BDV-AK erfolgreich zum Nachweis von ABV verwendet werden können (Rinder et al. 2009; Weissenböck et al. 2009a).

Für die *intra vitam* Diagnostik von ABV wird zurzeit eine Kombination aus serologischen Tests und PCR empfohlen. Die Wahrscheinlichkeit, eine vorliegende AVB-Infektion zu erkennen, wird als maximal eingeschätzt (Löffler 2011).

7.4 Diagnose VSBV-1

VSBV-1 wurde durch Metagenom-Sequenzierung analysiert. Die RNA aus dem Eichhörnchen und einem der drei Todesfälle war nahezu identisch (Medpagetoday 2015). Es konnten mehrere kurze Sequenzfragmente nachgewiesen werden, die eine starke Ähnlichkeit zu Borna-Viren aufwiesen, weswegen eine Metagenom-Workflow eingeleitet wurde, um das Virus zu identifizieren. Die Immunfärbung des Borna-Virus-Antigens verlief stark und spezifisch. Unter Personen, die Bunthörnchen halten, wird im Bernhard-Nocht-

Institut seit Anfang 2015 nach möglichen Infektionsfällen gesucht. Als Untersuchungsmethoden werden analoge Analysen in Nervenwasser- und Gewebeproben von Patienten mit Gehirnentzündung ungeklärter Ursache, Molekularbiologische Nachweismethoden (Real Time PCR-Nachweise auf das neue Borna-Virus) aus Liquor und Hirngewebe zur Abklärung akuter unklarer Enzephalitiden und serologische Tests mittels IFT und ELISA für nicht-akut Erkrankte durchgeführt, um einen etwaigen vorausgegangenen Kontakt zu dem neuartigen Virus abzuklären. Aus dem Raum Heidelberg wurden bisher 2000 Liquorproben mit negativem Ergebnis in der PCR untersucht. Das Friedrich-Löffler-Institut empfiehlt zur Beprobung und Testung des Virus eine Lebendtestung über Maultupfer und Blutprobe, eine Nachbeprobung aller negativ getesteten Hörnchen nach vier Wochen, wobei fünf weitere auf VSBV-1 positive Hörnchen in zwei Betrieben ermittelt wurden. Durch die Untersuchung von Organproben konnten keine weiteren positiven Hörnchen ermittelt werden. Die Lebendbeprobung stimmte mit der Totbeprobung 100% überein (Kersten 2015).

8 Therapie von Erkrankungen durch Borna-Viren

8.1 Behandlung BDV

8.1.1 Historische Therapieversuche

Seit dem frühen 20. Jahrhundert versuchte man durch eine prophylaktische Lebendimpfung dem Krankheitsbild der BK entgegenzuwirken (Zwick 1939; Möhlmann und Maas 1960; Fechner 1964), leider waren die Ergebnisse uneinheitlich (Dürwald und Ludwig 1997).

Um die Erkrankung zu bekämpfen wurden Sulfonamide gegeben (Goerttler und Vöhringer 1948, 1954) oder mit Hexamethylenetramin (Hexamin) (von Ostertag 1924) behandelt, oft auch in Kombination mit Wassergabe per Magenschlundsonde (Achtzehn 1955). In den 20er Jahren war es in Baden-Württemberg sogar vorgeschrieben, mit Hexamin zu behandeln um eine Entschädigungszahlung bei Todesfällen durch die BK zu erhalten (von Ostertag 1924).

Diese und auch weitere Behandlungserfolge blieben aber aufgrund häufig erfolgloser Therapieversuche stark umstritten (Geißert 1925; Schmidt 1952).

1945 verbreitete sich das „Zwicksche Impfverfahren“, bei dem emulgierte Hirnmasse von erkrankten Kaninchen den Pferden unter die Haut gespritzt wurde (Marek et al. 1945), was heute als kontraproduktiv zu bezeichnen ist, da latente Infektionen unerwünscht verbreitet wurden (Matthias 1954).

8.1.2 Amantadin

In den 90iger Jahren wurden *in vitro*-Versuche mit Hexamin durchgeführt, wobei es erstmals gelang, eine Hemmwirkung gegen BDV nachzuweisen (Bode und Stoyloff, unpubliziert), doch konnte weder mit der Gabe in die Blutbahn noch durch eine Verabreichung unter die Haut eine ausreichend hohe Wirkstoffkonzentration im Blut erreicht werden (Bode 1999).

Ein verwandtes Präparat des Hexamins aus der Stoffgruppe der zyklischen Amine wurde für das Pferd zum Einsetzen der antiviralen Therapie postuliert. Amantadin zeigte eine sehr viel längere Infektionshemmung (ID_{50}) bei einer geringeren Stoffkonzentration als Hexamin (Bode et al. 2007).

Eine Verbesserung der BDV-assoziierten klinischen Symptomatik durch eine Therapie mit Amantadin (Ludwig 2011) war bei einer Reihe von Beispielen erfolgreich (Dieckhöfer et al. 2004b), wobei kritisch betrachtet werden muss, dass die Ergebnisse der *intra vitam*-Diagnostik nicht auf der Basis einer Untersuchung von Serum und Liquor cerebrospinalis mit dem Indirekten Immunfluoreszenztest geführt wurden (Binder und Grabner 1999).

Eine Therapie der Borna-Virus-Infektion war bis 1997 nicht bekannt. Die Psychiater EMRICH und DIETRICH an der Medizinischen Hochschule Hannover stellten bei einer Parkinson Patientin einen Rückgang ihrer Depressionssymptomatik nach überhöhter Amantadingabe

fest. In Blutproben dieser Patientin konnte Borna-Virus nachgewiesen werden, wobei die Viruslast nach der Behandlung mit Amantadin zurückging (Bode et al. 1997). Auch beobachtete eine Patientin während ihrer Grippeprophylaxe mit der Behandlung mit Amantadin eine Besserung ihrer Parkinson-Symptomatik (Schwab et al. 1969). Später wurde es bei traumatischen Hirnerkrankungen (Gualtieri et al. 1989), dem malignen neuroleptischen Syndrom (Weller und Kornhuber 1992), depressiven Symptomen (Vale et al. 1971), dem chronischen Müdigkeitssyndrom (Rosenberg und Appenzeller 1988) und bei Frontalhirnsyndromen (Kraus und Maki 1997 a,b) mit Erfolg eingesetzt, wobei bei der Behandlung von Depressionen keine einheitlichen Ergebnisse vorgelegt werden konnten (Rizzo et al. 1973; Vale et al. 1971; Bode et al. 1997).

Das Mittel wurde bei Pferd und Mensch in der für die Behandlung der Influenza vorgeschriebenen Dosierung eingesetzt (Dieckhöfer 2004).

Amantadin ist bekannt als wirksames Mittel gegen Influenza A Virus. Es ist ebenfalls ein antiviral wirkendes Medikament, das zur Prophylaxe der Influenza-A2 Virusinfektion genutzt wird (Jackson et al. 1963), allerdings bei Influenzaviren Typ B und C therapeutisch nicht wirksam ist. Amantadin bewirkt, dass das Virus seine Erbinformationen nicht in der Wirtszelle freisetzen kann, wodurch das Virus nicht vermehrt werden kann, d.h. durch Amantadin wird das Uncoating in den infizierten Zellen verhindert. Nach tierexperimentellen Untersuchungen an Ratten hat BDV vermutlich einen kompetitiv-inhibierenden oder modulatorischen Effekt auf das Neurotransmitter-Netzwerk im limbischen System (Bode und Ludwig 2003b).

Ein kausaler Zusammenhang zwischen BDV-Infektion und affektiver Erkrankung wird kontrovers diskutiert, weil Amantadin auch Amphetamin-ähnlich, N-methyl-D-asparat (NMDA)- Rezeptorantagonistische Wirkung besitzt und auch andere Neurotransmittersysteme beeinflusst. Dadurch kann die depressive Symptomatik verbessert werden (Überblick bei Huber et al. 1999).

Andere Untersuchungen ergaben, dass Amantadin keinen Einfluss auf die Konzentration von BDV in den Gehirnen diverser Versuchsmäuse hatte (Hallensleben et al. 1997). Die Gabe von Amantadin über 6 Tage verursachte keine Verminderung der Anzahl der infizierten Zellen (Cubitt 1997); es konnte keine antivirale Wirksamkeit von Amantadin gegen BDV nachgewiesen werden (Stitz et al. 1998).

Anzumerken ist, dass in den *in vitro* Studien von Bode et al., in denen „wilde-type“ humane BDV-Stämme behandelt wurden, deutliche, gegen BDV gerichtete antivirale Effekte von Amantadin nachgewiesen werden konnten (Dietrich et al. 1999; Bode et al. 1997). Die Autoren, die keinen antiviralen Nachweis dokumentieren konnten, untersuchten dazu im Gegensatz ausgeprägte Tier- und „tissue culture“- adaptierte BDV-Stämme (Dietrich et al. 1999).

8.1.3 Interferon

Durch Gabe von Interferon konnten BDV-spezifische Proteine und RNA drastisch verringert werden. Die Replikation von Interferon a und b inhibieren die Replikation von BDV in persistent infizierten Zellen, allerdings stellte sich nach Absetzen von Interferon wieder der ursprüngliche Zustand ein (Hallensleben et al. 1998).

In vitro ist der antivirale Effekt von Interferon abhängig von der Zelllinie und dem Einsatz einer frühen Behandlung (Hallensleben und Staeheli 1999; Von Rheinbaben et al. 1985).

8.1.4 Immunsuppressiva

Da eine intakte zelluläre Immunreaktion eine entscheidende Funktion bei der Pathologie von BD trägt, zeigen Immunsuppressiva wie Cyclosporin A, Cyclophosphamid und Corticosteroide einen positiven Effekt. In Tierversuchen zeigen sich geringere bis fehlende histopathologische Veränderungen und klinische Symptome bei immunsupprimierten Tieren (Morimoto et al. 1996; Stitz et al. 1989; Gierend et al. 1981; Krey et al. 1981). Um Entzündungsreaktionen zu reduzieren werden Katzen mit BD häufig mit Corticosteroiden behandelt. Obwohl es durch die immunsuppressive Behandlung zu einer erhöhten Virusreplikation kommen kann, scheint eine früh einsetzende Behandlung vorteilhaft zu sein (Berg 1999; Wensman et al. 2011).

Nachteile dieses Therapieansatzes sind die allgemeinen systemischen Nebenwirkungen einer Immunsuppression, die Notwendigkeit einer zum Zeitpunkt der Infektion vorbestehenden Suppression und die fehlende Beeinflussung der viralen Replikation (Iben 2006).

8.1.5 Ribavirin

In vitro Versuche zeigen, dass die Transkription und Replikation von BDV in persistent infizierten Zellen durch das Guanosinanologon Ribavirin inhibiert werden kann (Jordan et al. 1999; Mizutani et al. 1998).

Nachdem Ribavirin aus dem Kulturmedium entfernt wurde, kam es innerhalb von zwei Tagen zu einem Anstieg von Virustitern auf die Ausgangswerte (Jordan et al. 1999). In Versuchen mit BDV-infizierten MDCK-Zellen wurde die Viruslast durch Gabe von Ribavirin deutlich gesenkt wobei der Angriffspunkt im viralen Vermehrungszyklus für diese Substanz noch nicht in allen Einzelheiten geklärt ist (Mizutani et al. 1998; Jordan et al. 1999).

8.1.6 Alternative Heilmethoden

Auch gibt es mittlerweile alternative Therapien, die das Immunsystem der Pferde stärken. Diese Mittel müssen aber individuell und unterschiedlich angepasst werden, deshalb können

keine allgemeinen Behandlungsvorschläge aufgelistet werden. Zum Einsatz kommen homöopathische Mittel, BBT-Behandlungsverfahren, Phytotherapie u.a. Verfahren.

8.2 Behandlung ABV

Die Therapie der ABV beschränkt sich auf symptomatische Behandlung. Wichtig erscheint die Futterumstellung auf leichtverdaulichen und hochenergetischen Brei oder Pellets, die die Energieversorgung des Vogels verbessern (Grimm et al. 1993; Gregory et al. 1997a).

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) inhibieren das Enzym Cyclooxygenase (COX), das als Vermittler bei Entzündungs- und Schmerzreaktionen dient. Eine Therapie mit einem geeigneten Entzündungshemmer verlängert die Überlebenszeit und verbessert das Wohlbefinden der Vögel (Dahlhausen et al. 2002). Zwei von drei Gaupapageien zeigten über mindestens drei Monaten keine Symptome mehr (Lublin et al. 2006).

8.3 Behandlung VSBV-1

Drei Bunthörnchenzüchter, bei denen das VSBV-1 nachgewiesen wurde, verstarben trotz intensivmedizinischer Behandlung. Eine Therapie ist zurzeit nicht bekannt.

Allgemein

Theoretisch müssten zur Behandlung der Borna-disease-Infektion alle Immunzellen (vor allem T- und B-Zellen, die an der Zerstörung befallener Neuronen im Gehirn beteiligt sind), abgetötet werden. Das virale Peptid, das nach einer Infektion an der Oberfläche infizierter Neuronen erscheinen würde, würde einem Pferd injiziert werden. Dadurch würden alle Lymphozyten, die dieses Antigen erkennen, zur Teilung angeregt. Nach der Peptidinjektion würde dem Pferd ein Zytostatikum verabreicht, das die Teilungsaktivität der sich teilenden Zellen einstellte. So könnte eine fulminante B- und T-Zell Abwehr mit Schäden im Gehirn verhindert werden. Alle aktivierten Zellen könnten sich nun nicht mehr vermehren und würden absterben, sobald ihre Lebenszeit abgelaufen wäre. Am Ende resultierte ein Immunsystem aufgrund einer erworbenen Toleranz, das frei von Anti-Borna-Lymphozyten sei und somit das Virus in den Nervenzellen nicht mehr erkennen könnte (mündlich von Ackermann 2012).

9 Diskussion

In der Literatur wird das typische Krankheitsbild der BD als gleichzeitiges oder versetztes Auftreten von Symptomen hinsichtlich Psyche, Sensorium, Sensibilität, Motilität und Vegetativum ausführlich beschrieben (Zwick 1939; Schmidt 1952; Dürrwald 1993; Grabner et al. 2002; Richt et al. 2007).

Immuninkompetente Tiere bleiben bei *in vitro* Versuchen klinisch gesund. Dabei spielt es keine Rolle, ob es sich um neugeborene Infizierte oder mit Immunsuppressiva oder monoklonalen Antikörpern behandelte Tiere handelt. Im Gehirn bleiben entzündliche Reaktionen aus (Narajan 1983a,b; Herzog et al. 1984; Stitz et al. 1989; Stitz 1991; Bilzer und Stitz 1993). Im Gegensatz zu den *in vitro* Ergebnissen, die bestätigen, dass es sich bei BDV um ein nicht-zytopathogenes Virus handelt, zeigen sich *in vivo* bei immunkompromittierten BDV-infizierten Ratten Hinweise auf Schädigungen des Gewebes wie irreversible Schädigungen von Neuronen durch virale Replikation bei neugeborenen infizierten und auch immunsupprimierten Tieren (Narayan et al. 1983b).

Adult BDV-infizierte immunkompetente Tiere zeigen per Immunhistochemie BDV-Protein und eine Infektionsausbreitung. Bei der natürlichen BDV-Infektion verläuft die Krankheit überwiegend als akute bis subakute, nicht eitrige Meningoenzephalitis (Joest 1937; Bilzer et al. 1996). Spontanheilungen können auftreten, wenn der Krankheitsverlauf weniger schwer ist, allerdings kann die BD einen chronischen Verlauf nehmen, der teilweise rekurrend ist (Richt et al. 2000).

Post mortem ermöglicht die Histopathologie durch den Nachweis einer disseminierten, meist mononukleären Meningitis, Poliencephalomyelitis und neuronalen Degeneration eventuell mit Kerneinschlusskörperchen im Hippocampus die Diagnose BD, die durch den Nachweis von Borna-Virus-AG oder RNA bestätigt werden kann (Wensmann 2012). In der Immunpathologie kann man mit monoklonalen AK gegen p38/40 und p24 Virus-AG in den Gehirnzellen nachweisen, mit der RT-PCR wird in Gehirnmateriale die virale Nukleinsäure nachgewiesen und spezifische Antikörper können in Serum, Liquor und eventuell Gehirnhomogenaten gefunden werden (Vorlesungsskript Virologie Version 2007/2008 für 2012). Makroskopisch sind in der Pathologie keine Veränderungen sichtbar (McGavin und Zachary 2009).

Intra vitam kann die BDV-Infektion durch einen Nachweis von Antikörpern im Serum und CSF oder mittels indirekter Immunfluoreszenz nachgewiesen werden (Herzog et al. 1994). Die Diagnose kann durch das gleichzeitige Vorkommen von Antikörpern gegen das Virus im Serum und der Cerebrospinalflüssigkeit durch einen Anstieg des Titers gestellt werden (Grabner 2002; Reichelt 2009). Mittels IIFT kann die Untersuchung der CSF auf BDV-spezifische Antikörper mit 88% (Grabner et al. 2002) und mit 100 % (Donner 1998; Kailer

1998) angegeben werden, wohingegen bei seropositiven nicht an BD erkrankten Pferden keine BDV-Antikörper in der Cerebrospinalflüssigkeit gefunden wurden (Kailer 1998).

Nach Vorbehandlungen mit Corticosteroiden und bei perakuten Krankheitsverläufen kann der Antikörpernachweis im Serum negativ ausfallen (Grabner et al. 2002), weshalb die Ergebnisse von SCHUSSER als fraglich bewertet werden, der *intra vitam* in 34 von 85 Fällen nicht die Diagnose „BD positiv“ mit dem IIFT stellen konnte (Schusser et al. 2008). In der Studie wurden weder verschiedene Verlaufsformen noch Vorbehandlungen mit Corticosteroiden erwähnt. In einer Studie von n=451 ausgewerteten BD Fällen kam es in der akuten Phase der Erkrankung bei n=13 Fällen zu einer Spontanheilung (Reichelt 2008), was die Ergebnisse der Beobachtungen von Spontanheilungen bei weniger schweren Krankheitsverläufen beschreibt (Grabner et al. 2002).

In den meisten Fällen bleibt unklar, ob der Nachweis reaktiver AK auf eine persistente oder frühere Infektion mit BDV hinweist oder ob es sich um kreuzreagierende AK handelt, die ursprünglich gegen ein anderes Pathogen bzw. gegen zelluläre Proteine gerichtet sind (Sauder et al. 2002).

Die alleinige klinische Diagnostik von Borna-Virus-Infektionen ist nicht zuverlässig, da hinreichend andere Erreger und Krankheiten eine ähnliche Symptomatik induzieren. Die Infektion lässt sich eindeutig immunhistochemisch an Gehirnschnitten feststellen, die die charakteristischen histologischen Läsionen aufweisen.

Die serologische Untersuchung aufgrund von Blutproben oder Schleimhautabstrichen wäre für den praktisch arbeitenden Arzt eine große Hilfe.

Mittels des indirekten Immunfluoreszenztests (IIFT) weist man virusspezifische Antikörper im Serum und in der Zerebrospinalflüssigkeit nach (s.o.). Er ist derzeit der zuverlässigste Test zum AK-Nachweis (Dürwald 1993; Nübling et al. 1999; Staeheli et al. 2000). Oftmals sind die Titer sehr gering, weshalb auf Basis der rekombinanten Proteine p40 und p24, der Hauptimmunkomponenten des BDV, die sensitivere ELISA-Methode entwickelt wurde (Ludwig und Thein 1977; Ludwig und Bode 2000).

In einer epidemiologischen Untersuchung von Seren verschiedener Tierspezies zum Nachweis BDV-spezifischer Antikörper wurden unterschiedliche serologische Verfahren verglichen, um die jeweilige Sensitivität und Spezifität des Nachweisverfahrens zu ermitteln. Dabei wurde der IIFT als zuverlässigste Methode für den Nachweis von BDV-Antikörpern gefunden (Fluess 2002). Der indirekte Immunfluoreszenztest ist nach ISO 17025 akkreditiert, mit einer Sensitivität von 90% und einer Spezifität von 100% können *intra vitam* bei einer akuten BDV-Infektion Antikörper im Serum und Liquor nachgewiesen werden (Grabner et al. 2002).

Die IgG-Serum-AK sind bei der BD zwar spezifisch, können aber selbst bei akuten Meningoenzephalitiden beim Tier niedrig sein. Auch fehlt eine Spitzenbewegung des Titers in der akuten Krankheitsphase und spezifische IgM-AK treten kaum auf. Eine Phasenzuordnung, ob die BD akut oder chronisch vorliegt, ist damit rein serologisch nicht möglich (Bechter et al. 1989).

BDV-spezifische Proteine können mit immunhistologischen Methoden nachgewiesen sowie eine Beurteilung über Astrogliosen abgegeben werden (Wagner et al. 1968; Bode 1990; Herden et al. 2000; Werner-Kreiss et al. 2008; Algermissen 2010).

Die Ergebnisse der widersprüchlichen Bewertungen der Blutuntersuchungen hinsichtlich eines AK-, AG- und CIC-Nachweises müssen kritisch bewertet werden, da sie eine geringe Spezifität widerspiegeln. Die vielversprechenden Ergebnisse des Double-Sandwich-ELISA Verfahrens, bei dem auf BDV-spezifische Antikörper im Plasma, Borna-Virus-Antigen in den Leukozyten oder im Plasma und zirkulierende Immunkomplexe im Plasma getestet wird (Bode und Ludwig 2003; Dieckhöfer 2006) wurden durch andere Autoren in Frage gestellt (Konrath 2006; Müller und Konrath 2006; Wolff et al. 2006; Wolff 2006a,b; Herzog et al. 2008).

Mit dem Doppel-Sandwich-ELISA, der zum Auffinden niedrigtitriger Humanseren entwickelt wurde (Bode et al. 2001; Bode und Ludwig 2003), ergaben sich meist keine Übereinstimmungen mit den mit IIFT erzielten Ergebnissen. Aufgrund der niedrigen BDV-AK-Titer erlangte der ELISA Test wahrscheinlich eine mangelhafte Spezifität, was bei diesen sensitiven Methoden häufig geschieht (Sauder et al. 2002).

ELISA erkennt sicher Anti-BDV-AK (z.B. in Ratten), allerdings nicht in anderen Spezies (z.B. Kaninchen und Pferden) (Horimoto et al. 1997; Katz et al. 1998). Unklar bleibt daher, ob ELISA Anti-BDV-AK im Menschen finden kann, deren Antikörpertiter im Allgemeinen niedrig sind. Aufgrund der Variabilität der Empfindlichkeit des ELISA handelt es sich eventuell um ein falsch negatives Ergebnis. Durch den IIFT oder den AK-ELISA rP können reaktive AK nachgewiesen werden, die eine bestehende oder vergangene BDV-Infektion anzeigen. Eine prognostische Aussage ist bei klinisch gesunden Tieren mit den zurzeit bestehenden Labormethoden allerdings nicht möglich. Der Nachweis von Antikörpern im IFA oder im ELISA allein rechtfertigt noch nicht die Diagnose „klinisch relevante BD“, dazu sollte der Antigennachweis mit herangezogen werden. Dies steht im Gegensatz zu den anderen Vertretern der Mononegavirales, bei denen häufig eine Immunreaktion, die mit dem Schutz vor klinischer Manifestation und/oder Virusausscheidung korreliert, nachzuweisen ist (Dietz 2006).

Mit dem Westernblot gelingt ein Spezifitätsnachweis. Es gelingt, das G-Protein, P-Protein und das N-Protein nachzuweisen. Das M-Protein kann nur im Westernblot mit

anschließender Immunfärbung gezeigt werden. Die IFA zeigt viele Kreuzreaktionen und eignet sich nicht zur Differenzierung von AK oder Auto-AK, die bei psychiatrischen Dysfunktionen nachgewiesen werden (Ganguli et al. 1992; Couthino et al. 2014; Hanly 2014).

Antigen-Capture-ELISA und FACS (Durchflusszytometrie) weisen BDV-Proteine nach. Der Triple-ELISA soll zirkulierende Immunkomplexe (CIC), BDV-AK und Interaktionen der CIC mit Plasma AG (p40/p24) nachweisen (Bode et al. 2001). Bei gesunden Menschen und Blutspendern waren 30% positiv auf BDV-spezifische CIC getestet, während in der gleichen Studie ca. 2-3% positiv auf Antikörper in der Immunfluoreszenzanalyse waren (Bode und Ludwig 2003). Die ungleichen Ergebnisse wurden damit begründet, dass der BDV-spezifische Antikörpertiter im Serum gewöhnlich sehr niedrig sei (Metzler et al. 1979; Dürrwald 1993; Herzog et al. 1994; Bilzer et al. 1996; Katz et al. 1998). In einer anderen Studie wurden nachgewiesene BDV-spezifische Antigene in menschlichen Proben als Kreuzreaktion beurteilt (Wolff et al. 2006).

Die gleichzeitige Prüfung von BDV-RNA und BDV-AK ergab interessante und doch oft widersprüchliche Ergebnisse. Bei einem Testverfahren, in dem Patienten BDV-RNA im Blut durch die RT-PCR nachgewiesen bekamen, konnte die RNA weder durch IB noch durch ELISA bestätigt werden (Kishi et al. 1995b, 1996). Andere Gruppen berichteten von negativen Ergebnissen bei erneuten Untersuchungen von BDV-RNA und BDV-AK aus den gleichen Probanden (Iwahashi et al. 1998; Ogino et al. 1998; Planz et al. 1999; Sauder et al. 1996, 1998). Außerdem stellte man fest, dass wenn p24 und p40 BDV-RNA und Anti-BDV p24 oder p40 Antikörper in menschlichen Seren getestet wurden, selten der Nachweis von Antikörpern gegen beide BDV-Proteine in der gleichen Probe gefunden wurde (Chen et al. 1999; Yamaguchi et al. 1999). Dieses Ungleichgewicht der BDV gegenüber den Virentestergebnissen kann entweder dadurch entstehen, dass BDV aus dem menschlichen Gewebe durch eine Immunantwort entfernt wird (z.B. anti-BDV-Antikörper positiv und BDV RNA negativ), oder BDV repliziert sich persistent im menschlichen Wirt mit einer nichtneutralisierenden Immunreaktion (z.B. Anti-BDV-Antikörper positiv und BDV-RNA positiv) oder BDV wird im menschlichen Wirt repliziert, ohne eine messbare Immunantwort zu erzeugen (z.B. Anti-BDV-Antikörper negativ und BDV-RNA-positiv) (Carbone 2001).

Anfang der 1990er Jahre startete das RKI ein Forschungsprojekt unter der Leitung von Dr. Liv Bode über das Borna-Virus und seine mögliche Rolle bei der Entstehung von psychiatrischen Erkrankungen. Dieses wurde jedoch Ende 2005 mit der Begründung eingestellt, dass keine klaren Hinweise zu finden seien, die das Borna-Virus als humanpathologisch darstelle. Es wurden laut RKI keine wissenschaftlichen Erkenntnisse gefunden, die Assoziationen von Borna-Viren und psychiatrischen Erkrankungen belegten oder Therapieversuche rechtfertigten (Rheinhard Kurh, Leiter des RKI). Das Paul-Ehrlich-

Institut (PEI) führte von 1996-1999 Ringversuche durch, um die verwendeten diagnostischen Methoden zu vergleichen. Tatsächlich ergaben sich bei den serologischen Verfahren (Westernblot, indirekte Immunfluoreszenz, Enzymimmuno-assays) als auch bei den Nukleinsäureamplifikationstests große Widersprüche zwischen den Resultaten der einzelnen Arbeitsgruppen. Keine Methode konnte eingesetzt werden, um eine BDV-Infektion beim Menschen zuverlässig nachzuweisen. Laut RKI konnte auch nicht geklärt werden, ob Patientenmaterial mit BDV belastet gewesen sei. Die RKI-Gruppe nutzte die selbst hergestellte Sandwich-ELISA-Methode, die vorliegende Borna-Virus-Proteine (Antigene) und frei zirkulierende borna-virus-spezifische „Immunkomplexe“ identifiziert. 2001 zeigten 30 Prozent der Blutspender eine Reaktion mit genanntem Test, bei Psychiatriepatienten zeigten sich 100 Prozent, womit der Infektion eine kausale Rolle von Viren bei der Entstehung neuropsychiatrischer Erkrankungen zugeschrieben wurde. Laut RKI unterblieb allerdings die Validierung dieses Testverfahrens, weswegen um unabhängige Überprüfung der Befunde gebeten wurde. Es wurden Untersuchungen zur Reaktivität der monoklonalen Antikörper aus dem diagnostischen ELISA-Test und Versuche, borna-virus-reaktive Antikörper und virale Genombestandteile beziehungsweise den Erreger aus Probenmaterial zu isolieren, durchgeführt. LIPKIN gibt 2001 eine Übersicht über die Studien auf der Homepage des RKI: die Fälle, in denen man glaubte, Borna-Virus-RNA oder das Virus in menschlichen Proben gefunden zu haben, schienen auf Laborkontaminationen zurückzuführen zu sein, was bedeutet, dass die Messungen nicht die im Patientenblut enthaltende, sondern in den jeweiligen Labors verwendete Viren bzw. deren RNA nachgewiesen habe, was so zu falsch positiven Befunden geführt hätte. Somit wurde veröffentlicht, dass es derzeit keine den gängigen methodischen Mindestanforderungen für klinische Testungen entsprechende Verfahren zum Nachweis von Borna-Virus-Infektion beim Menschen vorhanden seien. Auch der von Bode beschriebene Test sei ungeeignet für eine aussagefähige Diagnostik. Laut RKI stellt das Borna-Virus keinen Krankheitserreger für den Menschen dar und es gibt keine Assoziation von Borna-Viren und psychiatrischen Erkrankungen des Menschen, weshalb das Projekt „Borna-Virus“ Ende 2005 eingestellt wurde (Breitenborn 2007).

BODE bezeichnet den Nachweis von Virusprotein- und Erbguttragenden Blutzellen als einen der wichtigsten Durchbrüche (Bode et al. 1995). Für andere Blutviren wie z.B. HIV und Hepatitis-Viren sind die Bildungen erregerspezifischer Immunkomplexe bekannt und sind genau so geeignet, wie der Virus-Eiweiß-(Antigen)-Nachweis, dennoch waren die Ergebnisse verschiedener Verfahren bei Borna-Virus uneinheitlich (Ikuta 2002). Laut BODE sind die Borna-Virus-Immunkomplexe zu Unrecht ins Zentrum der Kontroverse gerückt (Bode 2008). Sie bat darum, ihren Test nicht als „unspezifisch“ zu kritisieren und gleichzeitig eine Überprüfung durch einen Ringversuch zu verweigern, sondern erwartete eine Harmonisierung der Borna-Virus-Diagnostik. Sollten klinische und epidemiologische

Studien weltweit zukünftig durch mindestens einen von allen verwendeten Infektionsmarker vergleichbar gemacht werden, würde dieses bedeutend schneller als bisher zur Klärung der länderbezogenen Verbreitung der Infektion, des Pathogenitätsspektrums, der Wirkung von Therapien und der Klärung der Übertragungswegen beitragen (Bode 2008).

DÜRRWALD et al. untersuchten 2007 alle bisher veröffentlichten menschlichen BDV-Gensequenzen und folgerte, dass es sich bei allen Sequenzen um Laborkontaminationen handele, da eine hohe Homologie zwischen in Japan, Australien und Frankreich isolierten humanen Sequenzen mit den Sequenzen von Isolaten vom Pferd aus endemischen Regionen in Deutschland festgestellt wurden (Dürrwald 2007). LUDWIG (FU Berlin) bat darum, die Forschungen am RKI fortsetzen zu können und behauptete, mit Bluttests nachweisen zu können, dass 30% der Bevölkerung durchseucht sei und bei 3-5 % eine enge Beziehung zu schwerwiegenden Krankheitsbildern (zum Beispiel Depressionen) bestünde, die sich bei bis zu 80 % der akut Erkrankten (Mensch und Tier) durch antivirale Therapie verbessern ließe. Er regte einen direkten Laborvergleich der in den kritisierten ELISA-Tests verwendeten Antikörper an, der jedoch nicht durchgeführt wurde (Breitenborn 2007).

Laut LUDWIG sind die Bluttests nach den veröffentlichten und patentierten Standards durchgeführt worden und beruhen darauf, dass Menschen- und Pferdestämme die gleichen Epitope auf den im ELISA gemessenen Antigenen besitzen, obwohl sie sich in den Genomen gering unterscheiden (Ludwig, pers. Mitteilung). Dass Menschenstämme in der Tat existieren, geht aus der Identität von Genomstücken im Virus und den weißen Blutzellen hervor (De la Torre et al. 1996). Menschenstämme verhalten sich im Tierversuch different (Bode et al. 1996). Des Weiteren zeigen Human- und Laborstamm Unterschiede im Zellmetabolismus (Li et al. 2013). Die Spezifität des Testsystems wird durch das „Epitop-mapping“ für die Fangantikörper (monoklonale Antikörper) im ELISA belegt (Bode 2008), was zusammen mit den Ergebnissen von Flower und Ludwig (Flower und Ludwig 2008) die Wolff'schen Versuche (Wolff et al. 2006) widerlegt, und das Negieren von Humanstämmen in Frage stellt.

2014 bestätigt eine ausländische Studie die Forschungsergebnisse, die 2006 am RKI durchgeführt wurden (Mazaheri-Tehrani et al. 2014).

Die verschiedenen Testsysteme müssen zum jetzigen Zeitpunkt neu überprüft werden. Eine abschließende Beurteilung scheint in dieser Arbeit nicht möglich zu sein und sollte in einer folgenden Arbeit angestrebt werden.

HERZOG (Universität Gießen) identifiziert seit Jahren BDV-Antikörper bei Tieren und Menschen mit einem indirekten Immunfluoreszenztest, der von der Deutschen Akkreditierungsstelle Chemie (DACH) beglaubigt ist. Sie habe bei psychiatrischen Patienten doppelt so viele (6%) BDV-Serum-AK als bei Kontrollpatienten festgestellt (Ärzteblatt Breitenborn Katrin 2007).

Die BDV scheint eine intrathekale IG-Synthese zu verursachen. Da sie dann auftritt, wenn die klinische Symptomatik zu erkennen ist, könnte dies verwendet werden, um einen spezifischen Antikörper-Index für die Bornasche Krankheit in Anlehnung an die Humanmedizin zu etablieren (Eckhoff 2003). Von vielen Arbeitsgruppen wurde mit verschiedenen Testverfahren versucht, BDV-reaktive Antikörper sowie BDV-spezifische Nukleinsäuren in Human- und Tierseren nachzuweisen. Leider werden nach wie vor keine einheitlichen Testmethoden eingesetzt, was eine wichtige Aufgabe wäre.

Diagnose ABV-Infektion

Zur Diagnose einer ABV-Infektion haben sich labordiagnostische Testverfahren wie rRt-PCR, konventionelle RT-PCR, ELISA, Westernblot und Immunfluoreszenz bewährt, da sie *intra vitam* mit Proben von Blut, Kot, Kropf- oder Kloakenabstrichen durchgeführt werden können (Honkavuori et al. 2008; Kistler et al. 2008; De Kloet und Dorrestein 2009; Enderlein et al. 2009; Rinder et al. 2009). Mittlerweile sind Urinuntersuchungen den Kotuntersuchungen überlegen, da das aviäre Borna-Virus vor allem über die Niere ausgeschieden wird. Die Methode der Urinentnahme ist auch weniger invasiv, kostspielig und zeitraubend als eine Kropfbiopsie. Die histopathologische Untersuchung, die zurzeit den Goldstandard zur Diagnose der neuropathischen Drüsemagendilatation darstellt, ermöglicht leider nur den Nachweis einer PDD im Endstadium (Heatly und Villalobos 2012).

Diagnose VSBV-1

Das Friedrich-Loeffler-Institut hat molekulardiagnostische und serologische Untersuchungsmethoden zum Nachweis des Virusgenoms VSBV-1 und von gegen den Erreger gerichteten Antikörpern entwickelt und validiert (FLI 2015). Da der Erreger in den Gehirnen der Bunthörnchen und der Bunthörnchenzüchter nachgewiesen und somit der zoonotische Charakter des neuen Borna-Virus´ dargestellt wurde, sollte die *intra vitam* Diagnosefindung durch Einsetzen geeigneter Tests neu überarbeitet werden.

Humanpathogenität BDV

Viele Tiere sind mit BDV infiziert und haben Antikörper gegen mehrere BDV-Proteine (Rott und Becht 1995). Da diese Feststellung bei den Menschen nicht nachgewiesen werden kann, stellt sich die Frage, ob BDV-Erkennung in menschlichen Proben ein Artefakt ist und die Menschen sich nicht mit BDV infizieren können oder ob sich Menschen sehr wohl

infizieren können, nur die Testverfahren nicht sensitiv genug sind oder ob das menschliche Immunsystem in der Lage ist, die BDV-Infektion zu eliminieren (Carbone 2001).

Womöglich ist der Mensch ein Neben- oder Fehlwirt, der sich durch indirekte Übertragung am Reservoir- oder Hauptwirt Spitzmäuse und Nager infizieren kann (Wensmann 2012).

In den letzten 20 Jahren wurden durch verschiedene Testverfahren mit Untersuchungen von Blut, Liquor und/oder Gehirnen von Patienten BDV-Protein von Patienten mit chronischem Müdigkeitssyndrom (Kitani et al. 1996; Nakaya et al. 1996, 1999), von Blutspendern (Kishi et al. 1995b), von HIV-infizierten Patienten (Auwanit et al. 1996), Patienten mit Schizophrenie oder dem Defizit Syndrom (Chen et al. 1999; Iwahashi et al. 1998; Nakamura et al. 2000; Waltrip et al. 1995,1997), ein gesunder Mensch (Haga et al. 1997), Menschen mit multipler Sklerose und Depressionen (Ferszt et al. 1999), Patienten mit Demenz und hippocamper Degeneration (De la Torre et al. 1996) und Patienten mit verschiedenen psychischen Störungen (Yamaguchi et al. 1999) gefunden. Aus diesem Grund wurde vermutet, dass sich nicht nur Tiere sondern auch Menschen mit BDV infizieren und Antikörper bilden können (Rott und Becht 1995).

2010 verglichen Forscher die DNA von Säugetieren inklusive Menschen und fanden das BDV-Virus in fragmentierter Form und in Form zweier Gene, deren Funktion noch unbekannt ist. Über die Bedeutung des Fundes gibt es bisher Spekulationen. Die Frage ist, ob das Virus genetische Mutationen in der Menschheitsentwicklung auslösen konnte, es ein Verursacher für Erbkrankheiten ist oder einen Schutz vor Krankheiten bietet oder es wie schon erwähnt im Zusammenhang mit verschiedenen psychischen Störungen des Menschen steht (Tomonaga 2002).

Nach Einschätzung der Gesellschaft für Virologie *„beruht die Behauptung, dass BDV ein humanpathogenes Agens ist, mit hoher Wahrscheinlichkeit auf einer Fehleinschätzung von Daten und ist durch wissenschaftliche Experimente nicht belegt“*. Da japanische Forscher allerdings nachgewiesen haben, dass genetische Elemente des Borna-Virus ein normaler Bestandteil des menschlichen Genoms darstellen, ist das Borna-Virus wieder in das Interesse der Wissenschaft gerückt (Horie et al. 2010).

Das Vorkommen von BDV-reaktiven Antikörpern in Humanseren wird als Beweis für die Humanpathogenität angesehen (Bode et al. 1992; Bechter et al. 1992; Nakamura et al. 2000), wobei eine Arbeitsgruppe den diagnostischen Wert dieser BDV-reaktiven Antikörper in Frage stellt, da sie zeigt, dass humane Antikörper im Gegensatz zu Tierseren-Antikörper mit niedrigerer Avidität an BDV-Antigene binden (Allmang et al. 2001).

Somit stellt sich die Frage nach der Herkunft der in den Humanseren gefunden Antikörpern. Handelt es sich um Seren von frisch mit BDV-infizierten Menschen wäre es möglich, dass die Antikörper noch nicht gereift waren, da die IgG-Reifung abhängig vom Erreger und dem

Immunstatus Wochen bis Monate dauern kann (Andersson et al. 1994; Lutz et al. 1994). Auch eine abgelaufene transiente BDV-Infektion wäre eine weitere Erklärung für die niedrige Avidität. Möglicherweise hat das Immunsystem das Virus schnell eliminiert, so dass es zu keinem ausreichend langen Kontakt mit dem Virus kommen und keine Antikörper bilden konnte. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass die reaktiven Antikörper durch Kontakt mit unbekanntem Erregern oder autoimmunen Prozessen gebildet wurden. Die Erklärung steht noch aus. Der Nachweis BDV-spezifischer Antikörper ist kein Indiz für eine humane Pathogenität des BDV (Billich 2002). 2008 wurden von einer Berliner Arbeitsgruppe 6 Pferde mit zentralnervöser Symptomatik untersucht, die *intra vitam* „aktivierte BDV-Infektion“ diagnostiziert bekamen. *Post mortem* konnten keine histopathologischen Veränderungen nachgewiesen werden, die die Diagnose bestätigt hätten (Herzog et al. 2008).

Humanpathogenität ABV

Das aviäre Borna-Virus infiziert vor allem Papageienvögel, wurde aber auch einzeln bei Sperlingsvögeln und Gänsevögeln gefunden (Mirhosseini et al. 2012; Weissenböck et al. 2009b; Delnatte et al. 2011). Das Virus repliziert sich nicht in Säugerzelllinien, die zur Vermehrung von BDV eingesetzt werden (Rinder et al. 2009). Es gibt keine Hinweise, dass ABV den Menschen infizieren kann.

Humanpathogenität VSBV-1

2015 wurde durch eine Metagenomanalyse eines Bunthörnchens ein bislang unbekannter Vertreter der Borna-Viren gefunden. Das Virus konnte auch in den Gehirnproben dreier verstorbener Menschen nachgewiesen werden, die die Bunthörnchen züchteten. Das Bunthörnchen-Borna-Virus (VSBV-1) entwickelte sich höchstwahrscheinlich aus der Säugetierlinie der Borna-Viren und zeigt, dass Vertreter aus der Familie der Borna-Viren auch Menschen infizieren können (Hoffmann et al. 2015). Laut Prof. Dr. JONAS SCHMIDT-CHANASIT, Leiter am Bernhard-Nocht-Institut, beschränkt sich die Humanpathogenität auf das neu entdeckte Borna-Virus. Das bisher bekannte, klassische Borna-Virus sei nicht humanpathogen. Dennoch müsse man jetzt schauen, ob es noch andere Borna-Viren gibt, die eine Relevanz für Menschen darstellen (Schmidt-Chanasit 2015). Wenn man davon ausgeht, dass das neu gefundene Borna-Virus VSBV-1 den Vektor bzw. das Reservoir „Bunthörnchen“ nutzt, ist die Wahrscheinlichkeit, dass Menschen, die Bunthörnchen züchten bzw. auf anderem Wege einen engen Kontakt zu den Tieren hegen, sich an den Tieren anzustecken höher ist als bei Menschen, die keinen Kontakt zu den Hörnchen haben. Da die Ansteckung von Mensch zu Mensch nicht bewiesen ist, scheint die Wahrscheinlichkeit, sich von einem Menschen, der VSBV-1 infiziert ist, anzustecken, sehr gering bzw. unwahrscheinlich. Zurzeit ist es schwierig, das Risiko der Ansteckungsgefahr abzuschätzen, da es zu wenige Informationen zu einzelnen Fakten gibt (ECDC 2015).

Übertragung/Ansteckung BDV

Die Übertragung des BDV auf natürlichem Wege über olfaktorische und/oder oronasale Inhalationsinfektion beim Säugetier setzt voraus, dass sowohl die direkte Infektion freier Hirnnerven im Nasen-Rachen-Raum als auch die virämische Infektion mit Absiedelung in primär affinen Organsystemen und Manifestation möglich ist. Beide Formen der Erregerausbreitung können als bestätigt angesehen werden; sowohl die intraaxonale Wanderung des Virus entlang den infizierten Nerven als auch die Ausbreitung über Zellen des RES in Astrozyten, Oligodendrogliazellen, Schwann'sche Zellen und Neuronen (Dietz 2006).

Aus sehr frischen Harnproben experimentell infizierter Ratten konnten große Mengen infektiöser BDV-Viren isoliert werden, die aber einen schnellen Infektionsverlust erlitten (Sauder und Staeheli 2003). Auch konnte in der Harnblasenwand und in der Niere natürlich infizierter Tiere virusspezifische RNA sowie BDV-Antigen in der Harnblasenwand nachgewiesen werden (Bode et al. 1994b; Lebelt 1995). Wahrscheinlich reicht kontaminierte Einstreu nicht aus, um den Erreger zu übertragen. Allerdings scheiden auch klinisch gesunde Pferde das BDV über Nasensekret und Harn aus und müssen bei engem Kontakt untereinander und über einen langen Zeitraum als potentielle Ansteckungsquelle betrachtet werden, wobei der jeweilige Status des Immunsystems des Tieres wichtig ist. Denn nach intrazerebraler Infektion verhält sich BDV in adulten Ratten neurotrop, breitet sich aber bei neugeborenen bzw. immuninkompetenten Ratten auf extra-neurales Gewebe aus (Herzog et al. 1984; Stitz et al. 1991).

Überall dort, wo die Borna'sche Krankheit vorkommt, lebt die Feldspritzmaus. Die Tiere sind sehr standorttreu. Da sich eine große Menge Virus in der Haut der Spitzmäuse fand, gehen die Autoren eher von einer Infektion über die Atemwege als über die Aufnahme von Kot und Urin aus, da die Pferde offensichtlich an den Mäusen riechen und sich die Infektion so über das Riechhirn ausbreiten kann. Das Virus benötigt immer einen Zwischenwirt, weswegen es nicht die ganze Herde, sondern immer nur Einzeltiere erreicht (Dürwald et al. 2014).

Im Säugetierkot konnte BDV bisher nicht nachgewiesen werden, eine fäkal-orale Übertragung ist somit nicht möglich (Sauder und Staeheli 2003). BDV konnte jedoch in Speichel, Tränenflüssigkeit, Kammerwasser des Auges und Muttermilch nachgewiesen werden (Vahlenkamp et al. 2002). Neuere Untersuchungen aus Österreich schließen die bis dato angenommene Ansteckung durch Kontakt mit infizierten Tieren untereinander aus. Das Forscherteam bezeichnet die Feldspitzmaus als obligatorischen Zwischenwirt und behauptet, ohne Zwischenstation in einer Maus könne das Virus keine Erkrankung auslösen, was auch eine mögliche Erklärung für die geringe geographische Ausbreitung der Erkrankung sei (Dürwald et al. 2014).

Manche Tiere, die einer Stresssituation ausgesetzt sind, weisen klinische Symptome auf. Auslöser bzw. Aktivierungen bei latenten Trägern der BDV-Infektion sind alle immunsuppressiven Maßnahmen, an erster Stelle Stress, auch in Form von Narkosen und Sedierungen. An vielen Höfen, auf denen Nutztiere untergebracht sind, ragen Freileitungsmasten empor. Ein Transport von elektrischer Energie schafft elektrische und magnetische Felder, die mit Sicherheit einen Einfluss auf die Gesundheit und eine Stressbelastung für die Tiere darstellen (Wenzel et al. 2002).

Stress ist ein Faktor, den man unbedingt vermeiden soll. Was also, wenn ein Tier latent mit dem BD-Virus infiziert ist, es bisher noch keinerlei klinische Symptome aufweist und es aber einer ständigen Stressquelle ausgesetzt ist? Wie anfällig ist es dann, klinische Symptome zu entwickeln oder sein Immunsystem so zu beanspruchen, dass es an einer Mischinfektion erkrankt?

Stress wird auch beim Ausbruch der Erkrankung des aviären Borna-Virus der Vogelkrankheit diskutiert und als Futterumstellung, Umverpaarung und Ortswechsel definiert (Schindler 2015).

Ein häufiges Vorkommen der Infektion beim Pferd ohne Krankheit wurde schon früh angenommen (Matthias 1954; Fechner 1955). Sogar bei klinisch unauffälligen Schlachtpferden konnten charakteristische Veränderungen im Gehirn dargestellt werden und das BD-Virus über Kaninchenversuche nachgewiesen werden (Ihlenburg und Brehmer 1964). Mithin wurde auch schon damals auf die Möglichkeit hingewiesen, dass Fleisch von inapparent infizierten Pferden in die Nahrungsmittelkette des Menschen gelangen könne. Schon 1974 wurden verschiedene Verlaufsformen einer apparenten und inapparenten Form unterschieden (Mayr und Danner 1974). 1984 konnte durch eine herbeigeführte Infektion im immuninkompetenten Stadium bei neugeborenen Ratten die permanente Virusvermehrung und Ausscheidung provoziert werden (Hirano et al. 1983; Narayan et al. 1983c). 1985 wurde man auf eine persistente Infektion von Ratten ohne Krankheitsphänomene aufmerksam (Ludwig et al. 1985). Die Vermutung, dass inapparente Verläufe beim Pferd viel häufiger sind als die klassische BK, wurde diskutiert (Bode et al. 1993; Herzog et al. 1994).

Eine Schlachtung hat zum Ziel, Teile des Tierkörpers für den menschlichen oder tierischen Verzehr zu gewinnen. Auch wenn eine orale Übertragung des BDV zurzeit ausgeschlossen scheint, muss man doch über Auswirkungen nachdenken, die durch den Konsum von Fleisch infizierter und auch atypisch kranker Pferde ausgehen könnte. Untersuchungen, ob beim Verzehr von Fleisch BDV-infizierter Schlachttiere eine Übertragung auf den Menschen stattfinden kann, sind von einer japanischen Gruppe diskutiert worden (Igata-Yi et al. 1996), müssen allerdings noch weiter erforscht werden.

Sollten keine Krankheitssymptome während der Schlachtieruntersuchung auftreten, können diese auch nicht vom kontrollierenden Tierarzt beurteilt werden. Neuerdings gibt es eine Zunahme von Hunden und Katzen, die nach Futterraufnahme von herkömmlichen Fertigfuttermitteln zu heftigen Reaktionen hinsichtlich Verdauungstrakt oder Haut neigen. Bei dieser Futtermittelallergie reagiert das Tier meist nicht auf Zusatz- oder Konservierungsstoffe, sondern die Allergene sind natürliche Eiweiße wie Weizeneiweiß oder Rindfleisch. Oft wird eine Eliminationsdiät verordnet, wobei das Tier ein Futter aus bestimmten Bestandteilen erhält, die in seinem vorherigen Futter nicht enthalten waren, z. B. als Eiweißquelle Pferdefleisch und als Kohlenhydratquelle Kartoffeln. Diese Diät wird über mindestens 6 Wochen eingehalten. Auch an dieser Stelle muss geforscht werden, ob eine Übertragung bei erhöhtem Pferde- oder Schaffleischkonsum auf unsere Haustiere stattfinden könnte.

Die Ausbrüche der Virusinfektion zwangen die Menschen schon früh dazu, tierseuchenrechtliche Maßregelungen zu ergreifen. Bereits im Jahre 1880 dachten staatlich verantwortliche Veterinäre im deutschen Kaiserreich darüber nach, wie man in Form eines Gesetzes die Viehseuchen eindämmen könnte. In dem im Jahre 1881 verabschiedeten Gesetz wurde über eine Möglichkeit der vorübergehenden Gesetzeserweiterung nachgedacht und diese schon im Jahr 1886 durch den ersten Reichskanzler des Deutschen Reiches Otto von Bismarck (1815-1898) in die Tat umgesetzt. Somit wurde die BK anzeigepflichtig, zumindest in der damals verstärkt von der BK betroffenen Provinz des Königreichs Sachsen. Damit war die BK als eine wichtige Viehseuche klassifiziert und auch als solche gesetzlich eingestuft worden. Seitdem wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, um mehr über diese Krankheit und ihre Bekämpfung in Erfahrung zu bringen.

Die Borna'sche Erkrankung wurde zunächst zur Anzeigepflicht erhoben und dann zur Meldepflicht herabgestuft sowie durch viele Tierseuchenkassen nach wie vor mit Beihilfe unterstützt, mittlerweile ist die Meldepflicht aufgehoben. Dennoch hat man das Schreckensbild der früheren BD Ausbrüche im Kopf, bei denen die Erkrankung aussichtslos erscheint.

Tierbesitzer scheuen sich auf Grund des veralteten Wissensstandes, mit der Infektion in ihrem Stall „öffentlich umzugehen“, da sie fürchten, mit ihrem Schützling auf Drängen der durch Angst getriebenen Nachbarn und Stallbesitzer den Reitstall verlassen zu müssen. Mir ist bekannt, dass ein während der Diskussionen um ein mit dem Tripel-ELISA „Bornapositiv“ getestetes Pferd vom Stallbesitzer an einen Laternenmast gebunden wurde mit der Aufforderung an die Besitzerin, den Stall zu verlassen.

Die scheinbar aussichtslose Situation, in der sie sich befand, wich mit der Zeit einem Gewöhnungseffekt. Frühere durchgeführte Aktionen zum Einschlafen bei lediglich vorhandenen Antikörpern gegen BDV wurden eingestellt.

Übertragung/Ansteckung ABV

ABV lässt sich in Federscheidenepithel, Kot und Ziliarkörperepithel nachweisen (König und Liebich 2001). Die Übertragung erfolgt vermutlich fäkal-oral (Kistler et al. 2010). In schwerwiegenden Fällen lässt sich das Virus in vielen Organen nachweisen. Die Inkubationszeit beträgt 20 Tage bis mehrere Jahre und wird intermittierend über die Choanen, die Nasenlöcher und die Kloake ausgeschieden (Heatly und Villalobos 2012). Daneben gibt es Hinweise auf eine vertikale Transmission (Lierz et al. 2011; Monaco et al. 2012; Kerski et al. 2012).

Übertragung/Ansteckung VSBV-1

Der Ansteckungsweg und die Übertragung des Bunthörnchen-Borna-Virus VSBV-1 ist unklar (FLI 2015; Hucklenbroich 2015; Hoffmann 2015). Eine mögliche und wahrscheinliche Übertragung kann durch Bisse und Kratzer verursacht werden, allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass das Virus durch Aufnahme von Schleimhautsekret oder Inhalation von Fäkalien oder Urin infizierter Tiere übertragen werden kann (ECDC 2015).

Der humanpathologische Faktor dieses Virus ist anzunehmen und bringt die Borna-Virus-Forschung dazu, weitere Untersuchungen anzustreben. Unter anderem sollte geforscht werden, ob im Umfeld der Bunthörnchen wildlebende Mäuse einen eventuellen Vektor darstellen.

Differentialdiagnosen BDV

1660 überlieferte GALIBERTI eine Beschreibung der komplexen Symptomatik der an der Borna'schen Krankheit leidenden Pferde. Nach Apathie zeigen die Tiere Fressunlust, Gangunsicherheit und schließlich kommt es zum Festliegen und zum Tod. Die klinischen Symptome werden durch eine nichteitrigte Meningoenzephalomyelitis ausgelöst. Differentialdiagnostisch kommen alle Erkrankungen in Betracht, die eine Enzephalomyelitis auslösen bzw. klinische Symptome auslösen, die den Symptomenkomplexen der Leitsymptomatik der BD entsprechend ihrer neuroanatomischen Zuordnung eingeteilt werden kann.

In Tierversuchen wurde der intranasale Infektionsweg der BDV-Erkrankung experimentell durchgeführt (Matthias 1995). Es wurde vermutet, dass das Virus auch über die Nase wieder ausgeschieden werden kann, was der zentrifugalen Viruswanderung des Tollwutvirus, welches der gleichen Ordnung angehört, entspricht (Murphy et al. 1973; Murphy 1977). Die Behandlung von Tollwut ist bei Tieren in Deutschland wegen der hohen Ansteckungsgefahr

für den Menschen untersagt. Beim verendeten Tier wird der Nachweis der Antigene des Rabies-Virus in Einschlusskörperchen in Form von Negrikörperchen durchgeführt (wikipedia 2015). Bei getöteten oder verendeten Tieren wird der Virusnachweis durch Untersuchungen von frischem Gehirngewebe durchgeführt. Der Nachweis der Antigene des Rabies-Virus in Einschlusskörperchen, die sogenannten Negrikörperchen, gilt als beweisend für die Infektion. Paraffinschnitte werden nach einer Methylblau-Eosin-Färbung nach Mann beurteilt. Die diagnostische Sensitivität dieser Untersuchung beträgt 75%, bei einem Viertel der infizierten Tiere ist das Ergebnis falsch negativ (Mertens et al. 2004).

Die Behandlung der Tiere ist verboten. Ein Verdacht auf eine Erkrankung mit dem Tollwutvirus ist anzeigepflichtig. Auch beim Menschen ist bislang keine bekannte virologische Testmethode in der Lage, eine Tollwutinfektion beim Lebenden sicher auszuschließen. Ein positiver direkter Erregernachweis oder eine Serokonversion zwischen zwei zeitlich um Wochen versetzte Serumproben (bei Ausschluss einer frischen Impfung) können eine Infektion beweisen. Als direkter Erregernachweis steht der Immunfluoreszenztest (IFT), eine PCR, die Virusisolierung in der Zellkultur (RTCIT) oder der sogenannte Mäusinokulationstest (MIT) zur Verfügung. Jeder positive direkte Erregernachweis beweist eine Tollwutinfektion, ein negatives Testergebnis kann die Diagnose nicht ausschließen (RKI Epidemiologisches Bulletin Nr. 13 2005).

Auch eine Infektion mit Herpes-Viren kann beim Pferd ähnliche Symptome wie die der Borna'schen Erkrankung auslösen.

Die Herpes-Virusinfektion ist in der Pferdepopulation weit verbreitet. Beim Pferd sind fünf verschiedene equine Herpes-Viren nachgewiesen. Drei Alphaherpes-Viren (EHV-1, 3 und 4) und zwei Gammaherpes-Viren (EHV-2 und 5) spielen eine beträchtliche Rolle (Wintzer 1999). Von wirtschaftlicher Bedeutung sind Infektionen mit EHV-1 und EHV-4 hinsichtlich der respiratorischen Krankheitsform und wegen des abortigenen Potentials. Immer wieder häufen sich auch tödliche EHV-1 bedingte neurologische Fälle, wobei in Ausnahmefällen das EHV-4 für das Krankheitsbild der Enzephalomyelitis (Myeloencephalitis) verantwortlich ist (Ludwig et al. 1988; Thein und Brown 1988; Ostlund 1993; Reed und Toribio 2004). Die ZNS-Symptomatik geht über eine akute Lahmheit in Paresen, Blasenlähmung, Kopfschütteln, Hinterhandödem, Ataxie mit Paralyse und Festliegen über, was als „Schlaganfall“ bezeichnet wird und manchmal ein tödliches Ende hat (Friday et al. 2000).

KRAFT et al. führten schon 1982 die Borna'sche Krankheit als Differentialdiagnose zur EHV-Myeloencephalopathie an. Klinisch lasse sich BDV aber durch ein gestörtes Sensorium der Tiere von EHV-Myeloencephalopathie abgrenzen, bei der das Sensorium trotz Festliegens ungestört sei (Kraft et al. 1982).

Equine Herpes-Viren sind streng wirtsspezifisch und führen häufig zu latenten und persistierenden Infektionen ohne klinische Symptome. Dies ist ein großes Problem für den Kliniker: das Virus liegt „nackt“ in einer Zelle des Immunsystems und es kommt zu keiner Virusvermehrung. Das Virus lässt sich aber jederzeit reaktivieren (Gibson et al. 1992a,b).

Erst durch gepaarte Blutproben in 3-wöchigem Abstand und sensiblen Messmethoden oder einer PCR aus Lymphozyten lässt sich die gesicherte „EHV-Erkrankung“ Diagnose stellen. In einer Studie werden Herpes-Virus-Symptome fälschlicherweise als aktivierte Borna-Virus-Infektion beschrieben (Dieckhöfer et al. 2004). Ein Titeranstieg um mindestens das Vierfache des Ausgangswerts ist diagnostisch für die Erkrankung. Es existiert kein Impfstoff, der zuverlässigen Schutz vor der Infektion gewährt, nur der Schweregrad der Erkrankung und die Menge an ausgeschiedenem Virus bei geimpften Pferden reduziert die Ansteckungsgefahr der anderen Pferde (University of Veterinary Medicine, Hannover 2015).

Die Behandlungsmöglichkeiten der herpesbedingten neurologischen Störungen sind rein symptomatischer Natur, eine kausale Therapie steht nicht zur Verfügung. Eine Impfung reduziert die Virusausscheidung und mindert die klinischen Symptome, kann jedoch keinen vollständigen Schutz vor Infektionen und Aborten bieten (Thein 1974; Steinhagen 1986; Burki et al. 1990; Wood 1992; Hannant et al. 1993).

Weitere Enzephalitiden auslösende Viren, Bakterien oder Protozoen können oft mit geeigneten Untersuchungen gefunden werden. Die PCR identifiziert schon kleine Virusmengen. Ein Hirnabszess wird meist durch Bakterien verursacht, er ist räumlich begrenzt und die Eiteransammlung wird von einer bindegewebigen Kapsel umhüllt. Eine Behandlung kann mit Antibiotikum erfolgen.

Behandlung des BDV

Bis heute steht noch kein geeignetes Mittel der Wahl zur Verfügung.

Wie bei jeder Virusinfektion ist die Prävention durch Impfung wahrscheinlich jeder Behandlung überlegen, doch im Experiment konnte weder mit einer passiven Immunisierung noch durch Vakzination mit Totimpfstoff eine protektive Wirkung gegenüber der BDV erreicht werden. Im Tierversuch gelang es, durch den Transfer von BDV-spezifischen T-Lymphozyten eine BDV-Infektion zu limitieren. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass Antikörper gegen bestimmte Glykoproteine in der Hülle des BDV einen neutralisierenden Effekt bewirken. Amantadin, ein Virostatikum, zeigte in einigen Untersuchungen eine effektive Hemmung der Virusreplikation, in anderen nicht, so dass hier die Frage nach der Wirkung ungeklärt bleibt (Sitz et al. 1995). Auch bleibt fraglich, ob es auch mit modernster Technologie gelingen kann, gegen eine persistente Infektion des ZNS im Sinne einer „slow virus infection“ wirksame und unschädliche Impfstoffe zu entwickeln (Dietz 2006).

Da die Erkrankung nicht durch das Virus selbst sondern durch eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion verursacht wird, scheint der Therapieansatz durch Eingreifen in die ablaufende Immunreaktion sinnvoll zu sein, weshalb Behandlungsformen mit Immunmodulatoren zur Stimulierung des Immunsystems erfolgreich erscheinen (Stitz et al. 1991).

Entzündliche Veränderungen und Erkrankungen können bei BDV-infizierten Tieren mit Cyclophosphamid oder Cyclosporin-A unterdrückt werden (Narayan et al. 1983a; Stitz et al. 1989). Jedoch zeigte sich in Versuchen, dass viele infizierte immunsupprimierte Kontrolltiere neurodegenerative Veränderungen im Gehirn aufweisen und antivirale Serumantikörper aufzeigen (Nöske 1996), wobei allerdings die Virusausbreitung auf die peripheren Organe von Art und Beständigkeit der Immunsuppression abhängt (Sobbe 1996).

Ribavirin hemmt *in vitro* die BDV Transkription (Mizutani et al. 1998), was von einer unabhängigen Gruppe bestätigt werden konnte (Jordan et al. 1999). Allerdings zeigt es signifikante Nebenwirkungen und ist daher *in vivo* nicht verwendbar (Carbone 2001).

Die Wirkung von Amantadin wird bei der humanen BDV-Infektion beschrieben (Bode et al. 1997). Die antivirale Therapie wird kontrovers beurteilt. Bei angeblich an BD erkrankten Pferden ist ein Therapieerfolg von 78% angegeben, allerdings muss das Ergebnis kritisch betrachtet werden, da es eine exakte *intra vitam* Diagnostik voraussetzt, die bisher in nur wenigen Testverfahren einheitlich verlief (Binder und Grabner 1999).

In der Geschichte wurden Pferde, die durch verschiedene Testsysteme die Diagnose „borna-positiv“ erhielten, einer Antibiotikumtherapie unterzogen. Offensichtlich wirkte das Antibiotikum auf eine bakterielle Mischinfektion, denn die Pferde zeigten nach der Kur (3-Wochen-Antibiotikatherapie) eine deutliche Besserung der Allgemeinsymptomatik. Vielleicht begründete hier eine bakterielle Infektion z.B. durch eine Lyme-Borreliose oder eine Steptokokkeninfektion den Hauptanteil der Symptome.

So berichtet Prof. Bechter z. B. von einer schwer depressiven Patientin (Humanmedizin), bei der die üblichen Antidepressiva keinen Erfolg gezeigt hätten. Lediglich eine lange Behandlung mit einem Antibiotikum sowie eine Mandeloperation hätten zu einer Besserung der psychischen Beschwerden geführt. Heute gehe es dieser Patientin gut (Bechter 1989).

„Dies ist eine weitere Bestätigung für meine seit vielen Jahren bestehende Erkenntnis (leider noch kein Lehrbuchwissen), dass für den größten Teil aller Erkrankungen Infektionen (bei Viren kommt es in aller Regel zu einer bakteriellen Superinfektion) verantwortlich sind und folglich ursächlich antibakteriell und antibiotisch behandelt werden sollten und müssten“ (Hellenthal 2002).

Wobei sich die Frage stellt: setzt sich das Borna-Virus auf ein geschwächtes Immunsystem? Könnte z.B. eine Borreliose-Erkrankung das Immunsystem der Pferde so beeinträchtigen, dass latent vorhandene Borna-Viren aktiviert werden? Wie kommt es nun zu klinischen Symptomen, wenn doch so viele Säugetiere seropositiv auf BDV sind? Auch diese Fragen müssen weiterführend aufgearbeitet werden.

Arterhaltung

BDV-Virus

Das mRNA Virus braucht zur Arterhaltung Wirtszellen zur Fortpflanzung, da es selbst zu keinen Stoffwechselfvorgängen fähig ist. Das BDV-Virus zeigt mit dem Tollwut-Virus Gemeinsamkeiten in seinen Genomen (Gosztanyi et al. 1993). Beide Viren lösen Verhaltensänderungen aus; durch das Tollwut-Virus entstehen Verhaltensänderungen in Form von Aggression, die das Wirtstier aufgrund von Hippocampusveränderungen dazu bringt, ein anderes Tier zu beißen und so das Virus zu vermehren. Das neurotrope Borna-Virus führt sein Wirtstier zu Bewegungsinakoordination und zu Einschränkungen des Fluchtverhaltens. Da die Übertragung wahrscheinlich intranasal, aerogen oder über ein Reservoir stattfindet (Hilbe et al. 2006; Bourg et al. 2013; Dürrwald et al. 2014), erleichtert die Bewegungseinschränkung die Vermehrung des Virus innerhalb einer Herde. Das gestörte Sozialverhalten BDV-infizierter Ratten bringt sie dazu, anstelle von Interaktionen mit ihrem Partner ihm auf stereotype Weise zu folgen, was wahrscheinlich die Übertragung sichert (Lancaster et al. 2007).

Geschlechtsspezifische Unterschiede ergeben sich kaum. Bei Stuten kann die Geschlechterverteilung mit einem Vorkommen von 54,9% in einer Arbeit aus Bayern ausgewertet werden (Reichelt 2009), was aber wahrscheinlich mit der Nutzung der Tiere einhergeht, da Stuten als Zuchtstuten sicherlich mehr Kontakt zu Artgenossen und häufiger Weidegang haben (Kailer 1998).

Die sporadisch auftretende Infektionskrankheit müsste mit ihrer hohen Mortalität, wie die Seuchenzüge in Borna zeigten, von selbst verschwinden. Tatsächlich muss man davon ausgehen, dass, da ausschließlich *post mortem* Untersuchungen durchgeführt wurden, symptomlose latente Formen nicht erkannt werden konnten. Die früher als tödliche Erkrankung beschriebene BD wich in der Zwischenzeit der latent verlaufenden Borna-Virus-Infektion bei Säugetieren, auf deren Existenz und die potentielle Bedeutung der Verbreitung der Infektion schon früh von wenigen Forschern hingewiesen wurde (Matthias 1954; Ihlenburg und Brehmer 1964). BODE schätzt die Überlebensrate der Tiere bei der Infektion ohne Krankheit auf 90%. Die tödliche Form der Borna'schen Krankheit beim Pferd stelle sich heutzutage als Ausnahme gegenüber den viel häufiger remittierenden Krankheitsepisoden und subklinischen Verläufen (Bode 2000).

Tatsächlich wäre es erstrebenswert herauszufinden, was an BDV verursachten Krankheiten Tatsache und was Spekulation ist. DIECKHÖFER beschreibt 2004 aus einer großflächigen Untersuchung im Saarland die Auffälligkeit, dass bei zahlreichen Pferden ein Symptomenkomplex in unterschiedlichster Kombination auftrat, oft wurden auch nur Einzelsymptomaten beschrieben. Sie umfassten u.a. Orientierungslosigkeit, Leistungsabfall, Schreckhaftigkeit, Reizbarkeit, Apathie, Hufescharren, Appetitlosigkeit, Kopfschütteln und Muskelzuckungen (Dieckhöfer 2004). Ob und in wie weit diese Beschreibungen für die Erkrankung mit der Borna-Virus-Infektion repräsentativ ist, sollte in weiterführenden Untersuchungen und Beobachtungen geklärt werden.

Aviäre Borna-Virus-Infektion

Die aviäre Borna-Virus-Infektion nimmt stets einen tödlichen Verlauf. Durch Infektionsversuche gilt das ABV als Erreger der PDD (Proventricular Dilatation Disease) (Gancz et al. 2009a; Gray et al. 2009; Gray et al. 2010; Piepenbring et al. 2011). Im Gegensatz zum neurotrophen Borna-Virus zeigt sich beim aviären Borna-Virus ein breiter Gewebstropismus in neuronale und nicht neuronale Zellstrukturen (Rinder et al. 2009). Die Übertragung findet wahrscheinlich fäkal-oral oder fäkal-nasal statt (Rinder et al. 2009, 2010b; Gancz 2010).

Aviäre Borna-Viren lassen sich bisher nicht in Säugerzellen anzüchten. Ob das Borna-disease-Virus Vögel infizieren kann bleibt aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse unklar, obwohl offenbar bei Straußen mit Paralyse BDV nachgewiesen werden konnte (Ashash et al. 1996).

Bunthörnchen-Borna-Virus

Ob das Borna-Virus menschliche psychische Erkrankungen auslösen kann, bleibt unklar. Allerdings hat sich aus dem Borna-Virus der Säugetierlinie ein Bunthörnchen-Borna-Virus entwickelt, das offensichtlich durch eine Bissverletzung durch ein Bunthörnchen zum Tode seines Züchters geführt hat. Aufgrund dieser Tatsache sollte das neu entdeckte Borna-Virus, seine Übertragungsmöglichkeit, die Diagnostik und der zoonotische Charakter überarbeitet und neu untersucht werden. Auch muss die Frage nach dem Übertragungsweg neu überdacht werden, die Größe und Verteilung des in Gefangenschaft freilebenden Bunthörnchens muss erörtert werden und es gilt zu untersuchen, ob sich mögliche Vektoren wie z.B. Feldspitzmäuse in eine Bunthörnchenherde einschleusen können. Wenn das neu identifizierte Borna-Virus VSBV-1 tatsächlich Erkrankungen bei Menschen auslösen könnte, können neue Untersuchungen zu einem besseren Verständnis hinsichtlich der Gefahr, die von der Borna-Virus-Infektion ausgeht, beitragen.

10 Zusammenfassung

Das Borna-Virus (Borna-Disease-Virus, BDV) ist ein neurotropes RNA-Einzelstrangvirus, das bei Säugetieren persistierende Infektionen des Zentralnervensystems (ZNS) verursacht. Diese lösen unterschiedliche neurologische Störungen wie Blindheit, Lern-, Bewegungs-, Gedächtnisstörungen, Lähmungen, Hypokinesen, Anorexie, Exzitationen, Kolik und Speicheln, psychiatrische Erkrankungen, Demenz und Verhaltensänderungen aus, die auf Erkrankungen des limbischen Systems zurückzuführen sind. Borna-Virus-Infektionen sind bei verschiedensten Tierspezies beschrieben. Mittlerweile sind fast alle Tierarten experimentell infizierbar (Stitz et al. 1981; Ludwig et al. 1988; Rott und Becht 1995).

Die Symptome der Borna'schen Erkrankung werden nicht durch das Virus, sondern durch die Immunreaktionen des Wirtes hervorgerufen. Die Übertragung des Borna-Virus erfolgt vermutlich über die Schleimhaut der oberen Luftwege, den Rachen oder die Riechschleimhaut. Hinsichtlich eines Virusreservoirs kann eine Infektion von Kleinnagern nicht ausgeschlossen werden, wobei die Feldspitzmaus als natürlicher Virusträger diskutiert wird (Kersten 2015).

Über eine Übertragung der Viren auf Menschen konnte bisher keine übereinstimmende Aussage getroffen werden bis 2015 Vertreter aus der Familie der Borna-Viren mit dem Namen „Variegated Squirrel Borna Virus 1“ (VSBV-1), der bei Bunthörnchen gefunden wurde, Menschen infizieren konnten (Hoffmann 2015).

Es gibt lokale BDV-Stämme, die sich in ihrem Proteinmuster unterscheiden. Auf Basis des N-Protein-Gens wurde nachgewiesen, dass bei Ausbrüchen unterschiedlicher Lokalisation aus erkrankten Pferden isoliertes Virus eine umso höhere genetische Variabilität im N-Protein Gen aufwies, je weiter die Ausbrüche räumlich voneinander entfernt lagen, was für das Aufrechterhalten der Infektketten bei empfänglichen Spezies durch enzootisch vorkommende, geographisch differenzierbare Virusstämme spricht. Das Virus kann sich rasch adaptieren und an andere Spezies anpassen (Dietz 2006).

Das Borna-Virus ist im menschlichen Genom zu finden und vermehrt sich in den befallenen Zellkernen, wobei die Bedeutung des Nachweises von BDV in der menschlichen DNA ungeklärt bleibt (Tomonaga 2002).

Die Nachweismethoden *post mortem* sind unumstritten, die *intra vitam* Diagnostik bereitet Schwierigkeiten und lässt zurzeit bei klinisch gesunden Pferden keine prognostische Aussage zu. Testsysteme müssen auf eine hohe Sensitivität eingestellt werden, da beim Nachweis von Antikörpern gegen BDV geringe Antikörpertiter ausgebildet werden, was eine geringe Spezifität der Tests zur Folge hat (Staheli et al. 2000).

Aviäre Borna-Viren (ABV), die mit der Erkrankung des Magen-Darm-Traktes und des Nervensystems der Psittaziden in Verbindung gebracht werden (Hankavuori et al. 2008; Kistler et al. 2008), lösen neurologische Symptome wie Anfälle, Ataxien, Paresen, Tremor und Kopfschiefhaltung aus und gelten mittlerweile als Erreger der Erkrankung der Neuropathischen Drüsenmagendilatation (Gancz et al. 2010; Hoppes et al. 2010; Payne et al. 2011). Der Nachweis der PDD (Proventricular dilatation disease) durch Kontrastmittelröntgen ist für eine definitive Diagnose nicht ausreichend (Degernes et al. 1996) und PCRs (Hankavuori et al. 2008; Kistler et al. 2008; Weissenböck et al. 2009b), Westernblot (Villanueva et al. 2010), ELISA (De Kloet und Dorrestein 2009) und Immunfluoreszenztest ermöglichen noch keinen verlässlichen diagnostischen Test, einen Nachweis durchzuführen, weshalb für die *intra vitam* Diagnostik eine Kombination aus serologischen Tests und PCR empfohlen wird (Herzog et al. 2010).

Erkrankte Tiere werden symptomatisch behandelt. Es wird angenommen, dass ABV auf fäkal oralem Weg übertragen wird (De Kloet und Dorrestein 2009), da das Virus den gesamten Magen-Darm-Trakt besiedelt. BDV konnte hingegen bisher nicht im Säugetierkot gefunden werden (Sauder und Staeheli 2003), allerdings im Vogelkot (Malkinson et al. 1995).

Die Übertragung des VSBV-1 (Variegated Squirrel Borna-Virus 1) bleibt ungewiss, wobei eine Tröpfcheninfektion vermutet wird. Beim Nachweis des VSBV-1 Virus wurden analoge Analysen, molekularbiologische Nachweismethoden, serologische Tests mittels IFT und ELISA und eine Lebendtestung über Maultupfer und Blutprobe benutzt, wobei die Lebendbeprobung mit der Totbeprobung 100% übereinstimmte (Kersten 2015).

11 Summary - Borna-Virus-infection in horses and other animals: a literature overview

Borna-Disease-Virus (BDV) is a single-stranded RNA virus with neurotropism, causing persistent infection of the central nervous system (CNS) in mammals. This leads to different neurological signs like blindness, learning or movement disorders, memory disturbances, paralysis, hypokinesias, anorexia, excitations, colic and salivation, psychiatric disorders, dementia and behavioral abnormalities, which can all be attributed to diseases of the limbic system. Borna-virus-infections have been described in a wide range of species. By now, nearly all animal species can be infected experimentally (Stitz et al. 1981; Ludwig et al. 1988; Rott und Becht 1995).

The clinical signs of Borna-disease are not caused by the virus itself, but rather by the host's immune response. Transmission of BDV probably occurs via upper airway mucosa, the pharynx or olfactory mucosa. Regarding a virus reservoir, an infection of small rodents cannot be ruled out and the bicolored white-toothed shrew (*Crocidura leucodon*) has been discussed as natural reservoir host (Kersten 2015).

Concerning the virus transmission to humans no consentaneous statement could be made until 2015, when representatives of the Borna-virus family named „Variegated Squirrel Borna Virus 1“ (VSBV-1), found in variegated squirrels (*Sciurus variegatoides*) were able to infect humans (Hoffmann 2015).

Local BDV strains differ in their protein pattern. Based on the N-protein gene it was proven, that viruses isolated from horses of outbreaks in different locations had a much higher genetic variability of the N-protein gene with increasing spatial separation. This supports the hypothesis that infections amongst susceptible species are maintained by enzootic, geographically differentiates virus strains. The virus is able to rapidly adapt to other species (Dietz 2006).

The BDV can be found in the human genome and replicates in affected nuclei, but so far the significance of the detection of BDV in human DNA remains unclear (Tomonaga 2002).

Post mortem diagnostic tests are indisputable, but the *intra vitam* diagnosis raises difficulties and permits not prognostic statement in clinically healthy horses. Diagnostic test necessitate a high sensitivity as only a low antibody titer is generated by a BDV infection, which results in a low specificity of the test (Staehele et al. 2000).

Avian borna viruses (ABV), which are linked to diseases of the gastrointestinal tract and nervous system of psittacides (Hankavuori et al. 2008; Kistler et al. 2008), produce neurological signs like epileptic episodes, ataxia, paresis, tremor and head tilt. Meanwhile they are regarded as causative agent of the neuropathic proventricular dilatation disease

(PDD) (Gancz et al. 2010; Hoppes et al. 2010; Payne et al. 2011). Contrast enhanced radiography proving PDD is not sufficient for a definite diagnosis (Degernes et al. 1996).

So far PCRs (Hankavuori et al. 2008; Kistler et al. 2008; Weissenböck et al. 2009b), Western blot (Villanueva et al. 2010), ELISA (De Kloet und Dorrestein 2009) and immunofluorescent testing do not provide a reliable diagnostic test, for which reason a combination of serological tests and PCR is recommended (Herzog et al. 2010).

Diseases animals are treated symptomatically. It is assumed that ABV is transmitted via a faecal-oral route (De Kloet und Dorrestein 2009), because the virus colonizes the entire gastrointestinal tract. However, BDV has not been found in faeces of mammals yet (Sauder und Staeheli 2003), only in faeces of birds (Malkinson et al. 1995).

The transmission of VSBV-1 remains uncertain, but a droplet infection is suspected. For detection of VSBV-1 virus analogue analyses, molecular biological detection methods, serological tests with IFT and ELISA as well as *intra vitam* tests via oral or blood sample have been used. In doing so, the *intra vitam* tests matched the *post mortem* tests to 100% (Kersten 2015).

12 Literatur

- Achtzehn, W. (1953).** Bornasche Krankheit, Impfung, Impferfolge und ihre Heilungsaussichten im Land Sachsen-Anhalt. Ein Überblick der Jahre 1900-1950. *Experimentelle Veterinärmedizin* **5**, 19-37.
- Achtzehn, W. (1953).** Bornasche Krankheit bei Pferden in den Jahren 1950-1952 im Vergleich mit den Krankheitsfällen von 1900-1950 im Lande Sachsen-Anhalt. Inaugural Dissertation (Dr.med.vet), Universität Leipzig, Germany.
- Achtzehn, W. (1955).** Ein Beitrag zum Problem der Heilung Borna erkrankter Pferde. *Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift* **68**, 390-392.
- Ackermann, A., P. Staeheli & U. Schneider (2007).** Adaptation of Borna disease virus to new host species attributed to altered regulation of viral polymerase activity. *Journal of Virology* **81**, 7933-7940.
- Adams, W. (2010).** Maedi-Sanierung in Nordrhein-Westfalen. Landwirtschaftskammer Nordrhein-Westfalen.
<http://www.landwirtschaftskammer.de/landwirtschaft/tiergesundheit/hgd/maedi-sanierung.htm>
- Ahmed, R. (1992).** Immunological memory against viruses. *Seminars in Immunology* **4**, 105-109.
- Algermissen, D. (2010).** Nachweis von Borna Disease-Virus-spezifischen Proteinen und deren subgenomischer RNA bei natürlich infizierten Pferden. *Veterinärdisertation Hannover*, 2010.
- Alkerwitz, W. (1939).** Übertragungsversuche der Borna'schen Krankheit der Pferde auf Hühner. *Veterinär Dissertation München*.
- Allmang, U., M. Hofer, S. Herzog, K. Bechter & P. Staehlie (2001).** Low avidity of human serum antibodies for Borna disease virus antigens questions their diagnostic value. *Molecular Psychiatry* **6**, 329-333.
- Altman, J. (1972).** Postnatal development of the cerebellar cortex in the rat. II. Phases in the maturation of Purkinje cells and of the molecular layer. *The Journal of comparative neurology* **145**, 399-463.
- Altmann, D., H. Kronberger, K. F. Schüppel & R. Lippmann (1976).** Bornasche Krankheit (Meningo-Encephalomyelitis simplex enzootica equorum) bei Neuwelttylopiden und Equiden. *Erkrankung der Zootiere* **18**, 127-132.
- Amsterdam, J., A. Winokur, W. Dyson, S. Herzog, S. Gonzales, R. Rott & H. Koprowski (1985).** Borna disease virus: a possible etiologic factor in human affective disorders? *Archives of General Psychiatry* **42**, 1093-1096.
- Andersson, U., M. Hofer, S. Herzog, K. Bechter & P. Staeheli (2001).** Low avidity of human serum antibodies for Borna disease virus antigens questions their diagnostic value. *Molecular Psychiatry* **6**, 329-333.
- Andrew, M. Q., M. King, J. Adams, J. Elliot, E. B. Carster & E. J. Lefkowitz (2011).** Virus Taxonomy: Classification and Nomenclature of Viruses: *Ninth Report of the International Committee of Taxonomy of Viruses*, 656-657.

- Apmis (2008).** The International Berlin Symposium on Bornavirus Infections– From Animals to Man – 50 Years of Development (Norrild Bed), *Supplements 124*, Vol 116, 14–97.
- Ashash, E., M. Malkinson, R. Meir, S. Perl & Y. Weismann (1996).** Causes of losses including a Borna disease paralytic syndrome affecting young ostriches of one breeding organization over a five-year period (1989-1993). *Avian Disease* 1996 Jan-Mar **40**, 240-245.
- Autenrieth, C. F. (1823).** Ueber die hitzige Kopf-Krankheit der Pferde. Auf Verlangen des Münsinger-Vereins zur Beförderung der Pferdezucht auf der Alp, und zunächst für diese Gegend. Bey Heinrich, Laupp, Tübingen.
- Auwanit, W., P. Ayuthaya, T. Nakaya, S. Fujiwara, T. Kurata, K. Yamanishi & K. Ikuta (1996).** Unusually high seroprevalence of Borna disease virus in clade E human immunodeficiency virus typ 1-infected patients with sexually transmitted diseases in Thailand. *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology Journal* **3**, 590-59.
- Bahmani, M. K., I. Nowrouzian T. Nakaya, Y. Nakamura, K. Hagiwara, H. Takahashi, M. A. Rad & K. Ikuta (1996).** Varied prevalence of Borna disease virus infection in Arabic, thoroughbred and their cross-bred horses in Iran. *Virus Research* **45**, 1-13.
- Bankston, A.N., M. D. Mandler & Y. Feng (2013).** Oligodendroglia and neurotrophic factors in neurodegeneration. *Neuroscience bulletin* **29**, 216-228.
- Bauer, G., S. Dormann, I. Engelmann, A. Schulz & M. Saran (2000).** Reactive oxygen species and apoptosis. *Handbook of Experimental Pharmacology* **142**, 274-318.
- Bechter, K., S. Herzog, B. Fleischer, R. Schüttler & R. Rott (1987).** Kernspintomographische Untersuchungen bei psychiatrisch kranken Patienten mit oder ohne Serumantikörper gegen das Virus der Bornaschen Krankheit. *Nervenarzt* **58**, 47-70.
- Bechter, K. (1989).** Zur viralen Ätiologie psychiatrischer Krankheiten. *Psycho* **15**, 757-766.
- Bechter, K., S. Herzog, R. Schuttler & R. Rott (1989).** MRI in psychiatric patients with serum antibodies against Borna disease virus. *Psychiatry Research* **29**, 281-282.
- Bechter, K. (2013).** Borna Disease Virus. Mögliche Ursache neurologischer und psychiatrischer Störungen des Menschen. *Springer*, 1-29.
- Beech, J. (1983).** Cytology of Equine Cerebrospinal Fluid. *Veterinary Pathology* **20**, 553-562.
- Belyi, V. A., A. J. Levine & A. M. Skalka (2010).** Unexpected inheritance: multiple integrations of ancient bornavirus and ebolavirus/marburgvirus sequences in vertebrate genomes. *PLoS pathogen* **6** (7) PMID: 20686665.
- Berg, M., C. Ehrenborg, J. Blomberg, R. Pipkorn & A. L. Berg (1998).** Two domains of the Borna disease virus p40 protein are required for interaction with the p23 protein. *Journal of General Virology* **79**, 2957.
- Berg, M., R. Dörries & A. L. Berg (1999).** Borna disease virus infection in racing horses with behavioral and movement disorders. *Archives of Virology* **144**, 547-559.
- Berg, M., M. Johansson, H. Montell & A. L. Berg (2001).** Wild birds as a possible natural reservoir of Borna disease virus. *Epidemiology and Infection* **127** (1), 173-178.

- Billaud, J. N., C. Ly, T. R. Phillips & J. C. De la Torre (2000).** Borna disease virus persistence causes inhibition of glutamate uptake by feline primary cortical astrocytes. *Journal of Virology* **74**, 10438-10446.
- Billich, C. (2002).** Charakterisierung von Borna Disease Virus-spezifischen Antikörpern in Human- und Tierseren. *Inaugural Dissertation Freiburg im Breisgau*.
- Billich, C., C. Sauder, R. Frank, S. Herzog, K. Bechter, K. Takahashi, H. Peters, P. Staeheli & M. Schwemmler (2002).** High-avidity human serum antibodies recognizing linear epitopes of Borna disease virus proteins. *Biological Psychiatry* **51**, 979-987.
- Bilzer, T. & L. Stitz (1993).** Brain cell lesions in Borna disease are mediated by T cells. *Archives of Virology, Supplement* **7**, 153-158.
- Bilzer, T. & L. Stitz (1996).** Immunopathogenesis of virus diseases affecting the central nervous system. *Critical Reviews in Immunology* **16**, 145-222.
- Bilzer, T., O. Planz, W. I. Lipkin & L. Stitz (1995).** Presence of CD4+ and CD8+ T cells and expression of MHC class I and MHC class II antigen in horses with Borna disease virus-induced encephalitis. *Brain Pathology* **5**, 223-230.
- Bilzer, T., A. Grabner & L. Stitz (1996).** Immunopathologie der Borna Krankheit beim Pferd: klinische, virologische und neuropathologische Befunde. *Tierärztliche Praxis* **24**, 567-576.
- Binder, U. & A. Grabner (1999).** Ist die Borna'sche Krankheit beim Pferd therapierbar? Is Borna Disease (BD) in horses treatable? 8. Jahrestagung FG, Innere Medizin und klinische Laboratoriumsdiagnostik München.
- Binz, T., J. Lebelt, H. Niemann & K. Hagenau (1994).** Sequence analyses of the p24 gene of Borna disease virus in naturally infected horse, donkey and sheep. *Virus Research* **34**, 281-289.
- Bode, L., S. Riege, W. Lange & H. Ludwig (1992).** Human Infection with Borna disease virus: seroprevalence of patients with chronic diseases and healthy individuals. *Journal Medical Virology* **36**, 309-315.
- Bode, L., R. Dürrwald, P. Reckwald & H. Ludwig (1993).** Natürliche Borna disease virus (BDV)-Infektion beim Pferd: Nachweis spezifischer Antigenverteilungsmuster im Gehirn. Abstract Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Virologie, March 17-20, Homburg/ Saar.
- Bode, L., R. Dürrwald, P. Koepfel & H. Ludwig (1994a).** Neue Aspekte der equinen Borna-Virus-Infektion mit und ohne Krankheit. Diagnoseschema und Einsendeprotokoll. *Der praktische Tierarzt* **75**, 1065-1068.
- Bode, L., R. Dürrwald & H. Ludwig (1994b).** Borna virus infections in cattle associated with fatal neurological disease. *Veterinary Record* **135**, 283-284.
- Bode, L., F. Steinbach & H. Ludwig (1994c).** A novel marker for Borna disease virus infection. *Lancet* **343** (8892), 297-298.
- Bode, L. (1995).** Human infections with Borna disease virus and potential pathogenic implications. *Current Topics in Microbiology and Immunology* **190**, 103-130.

- Bode, L., R. Dürrwald, F. A. Rantam, R. Ferszt & H. Ludwig (1996).** First isolates of infectious human Borna disease virus from patients with mood disorders. *Molecular Psychiatry* **1** (3), 200-212.
- Bode, L. & H. Ludwig (1997).** Clinical similarities and close genetic relationship of human and animal Borna disease virus. *Archives of Virology, Supplement* **13**, 167-182.
- Bode, L., D. E. Dietrich, R. Stoyloff, H. M. Emrich & H. Ludwig (1997).** Amantadine and human Borna disease virus in vitro and in vivo in an infected patient with bipolar depression. *Lancet* **349** (9046), 178-179.
- Bode, L. (1999).** Borna Disease Virus - natürliche Infektion und Krankheit bei Tier und Mensch. Wissensstand und Neubewertung von Diagnostik, Pathogenese und Epidemiologie unter Einbeziehung eigener Studien. Berlin, Freie Universität
- Bode, L., P. Reckwald, W. E. Severus, R. Stoyloff, R. Ferszt, D. E. Dietrich & H. Ludwig (2001).** Borna disease virus-specific circulating immune complexes, antigenemia, and free antibodies-the key marker triplet determining infection and prevailing in severe mood disorders. *Molecular Psychiatry* **6** (4), 481-491.
- Bode, L. & H. Ludwig (2001).** Borna disease virus - a threat for human mental health? SGM symposium 60: New challenges to health: the threat of virus infection, Cambridge University Press, G. L. Smith, W. L. Irving, J. W. McCauley und D. J. Rowlands.
- Bode, L. & H. Ludwig (2003a).** Borna disease virus infection, a human mental-health risk. *Clinical Microbiology Reviews* **16** (3), 534-545.
- Bode, L. & H. Ludwig (2003b).** Borna-Virus-Infektion. Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen: Erreger, Symptome, Diagnose, Therapie und Prophylaxe. G. Darai, M. Handermann, E. Hinz und H.-G. Sonntag. Heidelberg, *Springer-Verlag*, 68-74.
- Bode, L. (2007).** Dankesrede für die Verleihung des Whistleblower-Preis am 13.04.2007 von Liv Bode.
- Bode, L. (2008).** Human Bornavirus infection - towards a valid diagnostic system. *APMIS Supplement*, 21-39.
- Bode, L. (2008).** Gesundheitsrisiko Bornavirus - ein unterschätztes Gefahrenpotential. *Perspektiven fortschrittlicher und kritischer Wissenschaft und Kultur*, 5. Offene Akademie 2008, Hrsg. Klug V. Krusewitz K., Lutz J., 97-105.
- Boddy, M. N., B. Furnari, O. Mondesert & P. Russel (1998).** Replication checkpoint enforced by kinases Cds1 and Chk1. *Science* **280**, 909-912.
- Bornand, J. V., R. Fatzer, K. Melzer, D. G. Imaa, P. Caplazi & F. Ehrensperger (1998).** A case of Borna disease in a cat. *European Journal of Veterinary Pathology* **4**, 33-35.
- Bossi, P, A.Tegnel, A. Baka, F. Van Loock, J. Hendriks, A. Werner, H. Maidhof & G. Gouvras (2004).** Task Force on Biological and Chemical Agent 12. Threats, Direktion Öffentliche Gesundheit, Europäische Kommission, Luxemburg. Eurosurveillance 2004 Vol 9 Issue. <http://www.eurosurveillance.org/>
- Bostedt, H. & K. Dedié (1996).** Schaf- und Ziegenkrankheiten. *Verlag Euge Ulmer & Co, Stuttgart* (D), 617.
- Boucher, J. M., E. Barbillon & F. Cliquet (1999).** Borna disease: a possible emerging zoonosis. *Veterinary Research* **30**, 549-557.

- Bourg, M., S. Herzog, J. A. Encarnacao, D. Nobach, H. Lange-Herbst, M. Eickmann & C. Herden (2013).** Bicolored white-toothed shrews as reservoir for borna disease virus, Bavaria, Germany. *Emerging Infectious Diseases* **19**, 2064-2066.
- Braito, A., R. Corbisiero, S. Corradini C. Fiorentini & M. Ciufolini (1998).** Toscana virus infection of the central nervous system: a seven-year experience in Tucany. *Scandinavian Journal of Infectious Disease* **30**, 505-508.
- Breitenborn, K. (2007).** Bornavirus. Kontroverse um Humanpathogenität. *Deutsches Ärzteblatt* **104**, A 1365-A 1368.
- Briese, T., J. C. De la Torre, A. Lewis, H. Ludwig & W. I. Lipkin (1992).** Borna disease virus, a negative-strand RNA virus, transcribes in the nucleus of infected cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **89**, 11486-11489.
- Briese, T., A. Schneemann, A. Lewis, Y. S. Park, S. Kim, H. Ludwig & W. Lipkin (1994).** Genomic organization of Borna disease virus (central nervous system infection, behavioural disorders negative-strand RNA viruses). *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* **91**, 4362-4367.
- Briese, T., C. G. Hatalski, S. Kliche, Y. S. Park & W. I. Lipkin (1995).** Enzyme-linked immunosorbent assay for detecting antibodies to Borna disease virus-specific proteins. *Journal of Clinical Microbiology* **33**, 348-351.
- Brüggemann, J. (2012).** Evaluierung der Wachtel als Tiermodell für Infektionen mit aviären Bornaviren und die Neuropathische Drüsenmagendilatation. *Dissertation*, LMU München, Tierärztliche Fakultät. [Urn:nbn:de:bvb:19-146023](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bvb:19-146023).
- Brugère-Picoux, J., L. Bode, A. Del Sol & H. Ludwig (2000).** Identification du virus de la maladie de Borna en France. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* **153**, 411-420.
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2013).** Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung des Avian bornavirus (ABV) als Spender- oder Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten gemäß § 5 Absatz 1 Gen TSV. Az. 45242.0102.
- Bundesrat (2010).** Erste Verordnung zur Änderung der Verordnung über meldepflichtige Tierkrankheiten. Vertrieb: Bundesanzeiger Verlagsgesellschaft mbH, Postfach 10 05 34, 50445 Köln Telefon (02 21) 97 66 83 40, Fax (02 21) 97 66 83 44, www.betrifft-gesetze.de ISSN 0720-2946. Drucksache 818/10. Online im Internet: http://www.umwelt-online.de/PDFBR/2010/0818_2D10.pdf, Stand 13.12.10.
- Burgdorfer, W., A. G. Barbour, S. F. Hayes, J. L. Benach, E. Grunwaldt & J. P. Davis (1982).** Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? *Science* **216**, 1317-1319.
- Burki, F., W. Rossmann, N. Nowotny, C. Pallan, K. Mostl & H. Lussy (1990).** Viraemia and abortions are not prevented by two commercial equine herpesvirus-1 vaccines after experimental challenge of horses. *Veterinary Questions* **12** (2) 80-86.
- Campbell, G., A. Marfin, R. Lanciotti & D. Gubler (2002).** West Nile Virus. *Lancet Infectious Disease* **2**, 519-529.
- Caplazi, P. (1997).** Pathogenese der spontanen Borna-Virusinfektion bei Equiden und Schafen. *Inaugural-Dissertation Universität Zürich*.

- Caplazi, P. & F. Ehrensperger (1998).** Spontaneous Borna disease in sheep and horses: immunophenotyping of inflammatory cells and detection of HHC-I and MHC-II antigen expression in Borna encephalitis lesions. *Veterinary Immunology and Immunopathology* **61**, 203-220.
- Caplazi, P., K. Melzer, R. Goetzmann, A. Rohner-Cotti, V. Bracher, K. Zlinszky & F. Ehrensperger (1999).** Die „Bornasche Krankheit“ in der Schweiz und im Fürstentum Liechtenstein. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **141**, 521-527.
- Carbone, K. M., C. S. Duchala, J. W. Griffin, A. L. Kincaid & O. Narayan (1987).** Pathogenesis of Borna disease in rats: Evidence that intra-axonal spread is the major route for virus dissemination and the determinant for disease incubation. *Journal of Virology* **61** (11), 3431-3440.
- Cardosa, M. (2000).** Emerging arboviral encephalitis. *British Medical Journal* **321**, 1484-1485.
- Chalmers, R. M., D. R. Thomas & R. L. Salmon (2005).** Borna disease virus and the evidence for human pathogenicity: a systematic review. *Quarterly Journal of Medicine* **98**, 255-274.
- Chen C. H., Y. L. Chiu, F. C. Wei, F. J. Joong, H. C. Liu, C. K. Shaw, H. G. Hwu & K. J. Hsiao (1999).** High seroprevalence of Borna virus infection in schizophrenic patients, family members and mental health workers in Taiwan. *Molekular Psychiatry* **4**, 33-38.
- Clemente, R., A. De Parseval, M. Perez & J.C. De la Torre (2009).** Borna disease virus requires in both cellular membrane and viral envelope for efficient cell entry. *Journal of Virology* **83**, 2655-2662.
- Coutinho E., P. Harrison & A. Vincent (2014).** Do neuronal autoantibodies cause psychosis? A neuroimmunological perspective. *Biological psychiatry* **75**, 269-275.
- Cubitt, B. & J. C. De la Torre (1994).** Borna disease virus (BDV), a nonsegmented RNA virus, replicates in the nuclei of infected cells where infectious BDV ribonucleoproteins are present. *Journal of Virology* **68**, 1371-1381.
- Cubitt, B., C. Oldstone & J. C. De la Torre (1994).** Sequence and genome organization of Borna disease virus. *Journal of Virology* **68** (3), 1382-1396.
- Cubitt, B. & J. C. De la Torre (1997).** Amantadine does not have antiviral activity against Borna disease virus. *Archives of Virology* **142** (10), 2035-2042.
- Dahlhausen, B., S. Aldred & E. Colaizzi (2002).** Resolution of clinical proventricular dilatation disease by cyclooxygenase 2 inhibition. *Proceedings Annual Conference, Association of Avian Veterinarians* 9-12.
- Danner, K. (1982).** Borna-Virus und Borna-Infektion: vom Miasma zum Modell. *Enke, Stuttgart* **70-71**, 102-104.
- Danner, K. & A. Mayr (1979).** In vitro studies on borna virus II Properties of the virus. *Archives of Virology* **61**, 261-271.
- Dauphin, G., V. Legay, C. Sailleau, S. Smondack, S. Hammoumi & S. Zientara (2001).** Evidence of Borna disease virus genome detection in French domestic animals and in foxes (*Vulpes vulpes*). *Journal of General Virology* **82** (Pt9), 2199-2204.

- Degiorgis, M.P., A. L. Berg, C. Hard, A. F. Segerstad, T. Mörner, M. Johansson & M. Berg (2000).** Borna disease in a free-ranging lynx (*Lynx lynx*). *Journal of Clinical Microbiology* **38** (8), 3087-3091.
- De Kloet, S. R. & G. M. Dorrestein (2009).** Presence of avian bornavirus RNA and anti-avian bornavirus antibodies in apparently healthy macaws. *Avian Diseases* **53**, 568-573.
- De la Torre, J. C. (1994).** Molecular biology of Borna disease virus: prototype of a new group of animal viruses. *Journal of Virology* **68**, 7669-7675.
- De la Torre, J. C., L. Bode, R. Dürrwald, B. Cubitt & H. Ludwig (1996).** Sequence characterization of human Borna disease virus. *Virus Research* **44**, 33-44.
- De la Torre, J. C., L. Bode, K. M. Carbone, B. Dietzschold, K. Ikuta, W. I. Lipkin, H. Ludwig, J. A. Richt, P. Staeheli & L. Stitz (2000).** Family Bornaviridae. In: Van Regenmortel MHV, Fauquet CM, Bishop DHL (eds). *Virus Taxonomy*. Academic Press: London, 2000, 531-538.
- Delnatte, P., C. Berkvens, M. Kummrow, D. A. Smith, D. Campbell, G. Crawshaw, D. Ojkic & J. DeLay (2011).** New genotype of avian bornavirus in wild geese and trumpeter swans in Canada. *Veterinary Record* **169**, 108.
- Deschl, U., L. Stitz, S. Herzog, K. Frese & R. Rott (1990).** Determination of immune cells and expression of major histocompatibility complex class II antigen. *Acta Neuropathology* **81**, 41-50.
- Dexler, H. (1900).** Pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Borna'sche Krankheit. *Zeitschrift für Tiermedizin* **4**, 110-123.
- Dieckhöfer, R., L. Bode, P. Reckwald & H. Ludwig (2004a).** Amantadine therapy is efficient in horses with clinically overt Borna disease virus (BDV) infection. *Gesellschaft für Virologie*, März 2004 Tübingen, Abstract 546.
- Dieckhöfer, R., L. Bode, H. Ludwig, M. Kiefer, P. Reckwald & A. Rupp (2004b).** Bornavirus (BDV) beim Pferd - Klinik, Diagnostik und Therapie bei einem lokalen Infektionsgeschehen im Saarland und tierseuchenrechtliche Betrachtungen. *Tierärztliche Umschau* **11**, 619-632.
- Dieckhöfer, R. (2006).** Epidemiologische Untersuchungen zur equinen BDV-Infektion, der Bornaschen Krankheit beim Pferd, der Therapie und die dazugehörige aktuelle Gesetzessituation in Deutschland, Dissertation FU Berlin.
- Dietz, O., F. Schaetz, H. Schleiter & R. Teuscher (1981).** Anästhesie und Operationen bei Groß- und Kleintieren. Stuttgart, *Ferdinand Enke Verlag*, 76-82.
- Dietz, O. & E. Wiesner (1982).** Bornasche Krankheit. In: *Handbuch der Pferdekrankheiten für Wissenschaft und Praxis*. O. Dietz, E. Wiesner (Hrsg.) Teil III. Verlag S. Karger, Basel 1982, 1141-1144.
- Dietz, O. (2006).** Handbuch Pferdepraxis. *Thieme Verlag*, 667.
- Divers, T. J., H. O. Mohammed & J. F. Cummings (1997).** Equine motor neuron disease. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* **13**, 97-105.

- Donaldson, M. & C. Sweey (1998).** Herpesvirus Myeloencephalopathy in Horses: 11 Cases (1982-1996). *Journal of the American Veterinary Medical Association* **213** Nr. 5, 671-675.
- Dürwald, R. & H. Liebermann (1991).** Die Bornasche Krankheit – Überblick über neuere Erkenntnisse. *Monatshefte für Veterinär Medizin* **46**, 608-613.
- Dürwald, R. (1993).** Die natürliche Borna-Virus-Infektion der Einhufer und Schafe. Untersuchungen zur Epidemiologie, zu neueren diagnostischen Methoden (ELISA, PCR) und zur Antikörperkinetik bei Pferden nach Vakzination mit Lebendimpfstoff. Inaugural-Dissertation (Dr. med. vet.), Freie Universität Berlin, Germany.
- Dürwald, R. & H. Ludwig (1994).** Bornalebendimpfstoff und Vakzination. Epidemiologische Erhebungen und serologische Untersuchungen. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Virologie, March 23-26, 1994, Frankfurt/Main.
- Dürwald, R., L. Bode, A. Muluneh, F. A. Rantam & H. Ludwig (1995).** Borna disease virus infection in cattle and its epidemiological implication. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Virologie, March 1995, Gießen.
- Dürwald, R. & H. Ludwig (1997).** Borna disease virus (BDV), a (zoonotic?) worldwide pathogen. A review of the history of the disease and the virus infection with comprehensive bibliography. *ZentralblattVeterinärmedizin* **44** (3), 147-184.
- Dürwald, R., J. Kolodziejek, A. Muluneh, S. Herzog & N. Nowotny (2006).** Epidemiological pattern of classical Borna disease and regional genetic clustering of Borna disease viruses point towards the existence of to-date unknown endemic reservoir host populations. *Microbes and Infection* **8**, 917-929.
- Dürwald, R., J. Kolodziejek, H. Weissenböck & N. Nowotny (2014).** The bicolored white-toothed shrew *Crocidura leucodon* (Hermann 1780) is an indigenous host of mammalian Borna disease virus. *Public Library of Science one* **9**, e93659.
- Duning, T. & W. R. Schäbitz (2007).** Behandlungsstrategien des Tetanus. *Nervenarzt* 2007 **78**, 145-155 KOI 10.1007/s00115-006-2227-3 online publiziert 19. Januar 2007 Springer Medizin Verlag 2007.
- ECDC (2015).** Novel zoonotic Borna disease virus associated with severe disease in breeders of variegated squirrels in Germany. *Rapid risk assessment*. www.ecdc.europa.eu.
- Eckhoff, A. (2003).** Bestimmung der Immunglobuline bei neurologisch gesunden und kranken Pferden im Serum und Liquor cerebrospinalis. *Dissertation* Uni Leipzig <http://nbn-resolving.de/urn:nbn:de:bsz:15-qucosa-37690>.
- Eibel-Eiberfeldt, I. (1984).** Die Biologie des menschlichen Verhaltens: Grundriss der Humanethologie. *BuchVertrieb Blank*, Auflage 5.
- Eickmann, M., S. Kiermayer, I. Kraus, M. Gossli, J. A. Richt & W. Garten (2005).** Maturation of Borna disease virus glycoprotein. *FEBS letters* **579**, 4751-4756.
- Eikmeier, H. (1965).** Bornasche Krankheit des Pferdes und Schafes. Handlexikon der Tierärztlichen Praxis. *Medical Book Company*, Kopenhagen, 1965.
- Elford, W. & J. Galloway (1933).** Filtration of the virus of Borna disease through graded collodion membranes. *British Journal of Experimental Pathology* **14**, 196-205.

- Enderlein, D., U. Heffels-Redmann, E. F. Kalea, H. Müller, S. Herzog, C. Herden, A. Piepenbring, D. Neuman & M. Lierz (2010).** Neue Erkenntnisse zur Rolle des aviären Bornavirus bei der Drüsenmagenerweiterung der Psittaziden. 16. DVG-Tagung über Vogelkrankheiten München, 15-20.
- Ernst, W. & H. Hahn (1927).** Weitere Beiträge zur Bornaschen Krankheit der Pferde und zur Frage der Ätiologie des Bösartigen Katarrhalfiebers des Rindes. *Münchener Tierärztliche Wochenschrift* **78**, 85-89.
- Fechner, J. (1955).** Die Komplementbindungsreaktion bei experimentell mit Bornavirus infizierten Pferden. *Monatsheft der Veterinärmedizin* **10**, 553-556.
- Fechner, J. (1964).** Schutzimpfung bei Haustieren. Leipzig, *S. Hirzel Verlag*, 71-89.
- Ferszt, R., K. P. Kuhl, L. Bode, E. Severus, B. Winzer, A. Berghofer, G. Beelitz, B. Brodhun, B. Müller-Oerlinghausen & H. Ludwig (1999).** Amantadine revisited: an open trial of amantadinesulfate treatment in chronically depressed patients with Borna disease virus infection. *Pharmacopsychiatry* **32** (4), 142-147.
- Ferszt, R., E. Severus, L. Bode, M. Brehm, K. P. Kuhl, H. Berzewski & H. Ludwig (1999).** Activated Borna disease virus in affective disorders. *Pharmacopsychiatry* **32** (3), 93-98.
- Feschotte, C. (2010).** Borna virus enters the genome. *Nature* **463**, 39-40.
- Felgenauer, K., M. Nekic & R. Ackermann (1982).** The demonstration of locally synthesized herpes simplex IgG antibodies in CSF by a Sepharose 4 B linked enzyme immunoassay. *Neuroimmunology* **3**, 149.
- FLI (2015).** Steckbrief VSBV-1, *Friedrich Löffler Institut*, Stand 05.11.2015.
- Flower, R. & H. Ludwig (2006).** Presence of Borna disease virus (BDV)-specific structural components in human blood plasma. *Journal of Clinical Virology* **36**, 312–313.
- Fluess, M. (2002).** Ein Beitrag zur Epidemiologie der Bornaschen Krankheit. Inaugural-Dissertation (Dr. med. vet), Justus-Liebig-Universität Gießen.
- Fraser, H. & A. C. Palmer (1967).** Equine incoordination, a wobbler disease of young horses. *Veterinary Record* **80**, 11.
- Frey, H. H. & F. R. Althaus (2007).** Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. *Enke Verlag*. 515.
- Freyden, A., H. Link & E. Norrby (1978).** Cerebrospinal fluid and serum immunoglobulins and antibody titer in mumps meningitis and aseptic meningitis of other etiology. *Infection and Immunity* **21**, 852.
- Friday, P. A., W. K. Scarratt, F. Elvinger, P. J. Timoney & A. Bonda (2000).** Ataxia and paresis with equine herpesvirus type 1 infection in a herd of riding school horses. *Journal of veterinary intern Medicine* **14** (2), 197-201.
- Friedberger, F. & E. Fröhner (1896).** Lehrbuch der speciellen Pathologie und Therapie der Haustiere. Stuttgart, *Enke*, Vol. 2., 1-19.
- Fu, Z. F., J. D. Amsterdam, M. Kao, V. Shankar, H. Koprowski & B. Dietzschold (1993).** Detection of Borna disease virus – reactive antibodies from patients with affective disorders by western immunoblot technique. *Journal Affective Disorders* **27**, 61-68.

- Furr, M. & S. Reed (2008).** Equine Neurology. Wiley & Sons Verlag, *Blackwell Publisher*. ISBN-13: 9780813825199, 176.
- Galiberti, J. B. (1660).** Reitgebanter Tümmelplatz. Gestütordnung. zitiert nach Dürrwald R. und Ludwig H. Borna Disease Virus (BDV), a (Zoonotic?) Worldwide Pathogen. A Review of the History of the Disease and the Virus Infection with Comprehensive Bibliography (1997). *Journal of Veterinary Medicine*, B **44**, Frontispiz und S.42.
- Galabru, J., M. F. Saron, M. Berg, A. L. Berg, S. Herzog, J. Labie & S. Zientara (2000).** Borna disease virus antibodies in French horses. *Veterinary Record* **147**, 721-722.
- Gancz, A. Y., A. L. Kistler, S. Clubb, P. Skewes-Cox, K. Fischer, K. Sorber, C. Y. Chiu, A. Lublin, S. Mechani, Y. Farnoushi, A. Greninger, C. C. Wen, S. B. Karlene, D. Ganem & J. L. Derisi (2009a).** Divergent Borna viruses are associated with proventricular dilatation disease. *Proceedings EAAV*, Antwerpen 147-154.
- Gancz, A. Y., A. L. Kistler, A. Greninger, Y. Farnoushi, S. Mechani, S. Perl, A. Berkowitz, N. Perez, S. Clubb, J. L. Derisi, D. Ganem & A. Lublin (2009b).** Experimental induction of proventricular dilatation disease in cockatiels (*Nymphicus hollandicus*) inoculated with brain homogenates containing avian bornavirus 4. *Virology Journal* **6**, 100.
- Gancz, A. Y., S. Clubb & H. L. Shivaprasad (2010).** Advanced diagnostic approaches and current management of proventricular dilatation disease. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice* **13**, 471-494.
- Ganguli, R., J. S. Brar, W. Solomon, K. N. Chengappa & B. S. Rabin (1992).** Altered interleukin-2 production in schizophrenia: association between clinical state and autoantibody production. *Psychiatry research* **44**, 113-123.
- Geißert, E. (1925).** Zur Therapie der Bornaschen Krankheit, erfolglose Behandlung mit Heamethylentetramin (Urotropin). *Berliner Tierärztliche Wochenschrift* **41**, 586.
- Geissler, A., H. Stein & H. J. Bätza (1997).** Tierseuchenrecht in Deutschland und Europa. *Verlag RSSchulz*, B-12.1.
- Gellert, M. (1995).** "Das Pferd ist anfänglich traurig" – ein geschichtlicher Abriss der Bornaschen Krankheit. *Tierärztliche Praxis* **23**, 207-216.
- Gensert, D. (1896).** Die Borna'sche Krankheit. *Berliner Thierärztliche Wochenschrift* **12**, 447-449.
- Gerhards, H. & B. Wollanke (2002).** Uveitis bei Pferden – Diagnose und Therapie. *Pferdeheilkunde* **17** Nr. 4, 319-329.
- Gierer, J. (1870).** Zur Casuistik der subakuten Gehirnentzündung des Pferdes. *Österreichische Vierteljahresschrift für wissenschaftliche Veterinärkunde* **33**, 166-170.
- Gibson, J.S., T. O'Neill, A. Thackray, D. Hannant & H. J. Field (1992a).** Serological responses of specific pathogen-free foals to equine herpesvirus-1: primary and secondary infection, and reactivation. *Veterinary Microbiology* **32** (3-4), 199-214.
- Gibson, J. S., J. D. Slater, A. R. Awan & H. J. Field (1992b).** Pathogenesis of equine herpesvirus-1 in specific pathogen-free foals: primary and secondary infections and reactivation. *Archiv of Virology* **123** (3-4), 351-366.

- Goerttler, V. & K. Vöhringer (1948).** Die Behandlung der Bornaschen Krankheit der Pferde mit Sulfonamiden. *Monatsheft Veterinärmedizin* **3**, 166-168.
- Goerttler, V. & K. Vöhringer (1954).** Die Behandlung der Bornaschen Krankheit der Pferde mit Sulfonamiden. *Monatsheft Veterinärmedizin* **9**, 245-252.
- Gonzalez-Dunia, D., B. Cubitt, F. A. Grässer & J. C. De la Torre (1997).** Characterization of Borna disease virus p56 protein, a surfaceglycoprotein involved in virus entry. *Journal of Virology* **71**, 3208.
- Gonzalez-Dunia, D., B. Cubitt & J. C. De la Torre (1998).** Mechanism of Borna disease virus entry into cells. *Journal of Virology* **72**, 783.
- Gonzales-Dunia, D., R. Volmer, D. Mayer & M. Schwemmle (2005).** Borna disease virus interference with neuronal plasticity. *Virus Research* **111**, 224-34.
- Gosztanyi, G. & H. Ludwig (1995).** Borna disease of horses. An immunohistological and virological study of naturally infected animals. *Acta Neuropathologica (Berlin)* **64**, 213-221.
- Gosztanyi, G. & H. Ludwig (2001).** Interaction of viral proteins with neurotransmitter receptors may protect or destroy neurons. *Current Topics in Microbiology and Immunology* **253**, 121-144.
- Gosztanyi, G. (2008).** Natural and experimental Borna disease virus infection-neuropathology and pathogenetic considerations. *APMIS Supplementum* **116**, 53-57.
- Grabner, A. & A. Fischer (1991).** Symptomatologie und Diagnostik der Borna-Enzephalitis des Pferdes. Eine Fallanalyse der letzten 13 Jahre. *Tierärztliche Praxis* **19**, 68-73.
- Grabner, A., S. Herzog, H. Lange-Herbst & K. Frese (2002).** Die Intra-vitam-Diagnose der Bornaschen Krankheit (BD) bei Equiden. *Pferdeheilkunde* **6**, 579-786.
- Gray, P., Villanueva M. S., N. Mirhosseini, S. Hoppes, S. Payne & I. Tizard (2009).** Experimental Infection of birds with avian bornavirus. *Proceedings of the Annual Association Avian Veterinary* 2009, 7.
- Gray, P., S. Hoppes, P. Suchodolski, N. Mirhosseini, S. Payne, I. Villanueva, H. L. Shivaprasad, K. S. Honkavuori, T. Briese, S. M. Reddy & I. Tizard (2010).** Use of avian bornavirus isolates to induce proventricular dilatation disease in conures. *Emerging Infectious Diseases* **16**, 473-479.
- Grimaldi, C. M. (2006).** Sex and systemic lupus erythematosus: the role of the sex hormones estrogen and prolactin on the regulation of autoreactive B-cells. *Current Opinion in Rheumatology* **18**, 456-461.
- Haas, B., H. Becht & R. Rott (1986).** Purification and properties of an intranuclear virus-specific antigen from tissues infected with Borna disease virus. *Journal of General Virology* **67**, 235.
- Haga, S., M. Yoshimura, Y. Motoi, K. Arima, T. Aizawa, K. Ikuta, M. Tahiro & K. Ikedo (1997).** Detection of Borna disease virus genome in normal human brain tissue. *Brain Research* **770**, 307-309.
- Hagiwara, K., T. Nakaya, Y. Nakaura, S. Asahi, H. Takahashi, C. Ishihara & K. Ikuta (1996).** Borna disease virus RNA in peripheral blood mononuclear cells obtained from healthy dairy cattle. *Medical Microbiology and Immunology* **185** (3), 145-151.

- Hagiwara, K., N. Momiyama, H. Taniyama, T. Nakaya, N. Tsunoda, C. Ishaihara & K. Ikuta (1997). Demonstration of Borna disease virus (BDV) in specific regions of the brain from horses positive for serum antibodies to BDV but negative for BDV RNA in the blood and internal organs. *Medical Microbiology and Immunology* **186**, 19-24.
- Hagiwara, K., W. Kamitani, S. Takamura, H. Taniyama, T. Nakaya, H. Tanaka, R. Kirisawa, H. Iwai & K. Ikuta (2000). Detection of Borna disease virus in a pregnant mare and her fetus. *Veterinary Microbiology* **72**, 207-216.
- Hagiwara, K., M. Asakawa, L. Liao, W. Jiang, S. Yan, J. Chai, Y. Oku, K. Ikuta & M. Ito (2001). Seroprevalence of Borna disease virus in domestic animals in Xinjiang China. *Veterinary Microbiology* **80** (4), 383-389.
- Hagiwara, K., M. Okamoto, W. Kamitani, S. Takamura, H. Taniyama, N. Tsunoda, H. Tanaka, H. Iwai & K. Ikuta (2002). Nosological study of Borna disease virus infection in race horses. *Veterinary Microbiology* **84** (4), 367-374.
- Hallensleben, W., M. Zocher & P. Staeheli (1997). Borna disease virus is not sensitive to amantadine. *Archives of Virology* **142**, 2043-2048.
- Hallensleben, W. & P. Staeheli (1999). Inhibition of Borna disease virus multiplication by interferon. Cell line differences in susceptibility. *Archives of virology* **144**, 1209-1216.
- Hanly, J. G. (2014). Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nature reviews. Rheumatology*.
- Hannant, D., D. Jessett, T. O'Neill, C. A. Dolby, R. F. Cook & J. A. Mumford (1993). Responses of ponies to equid herpesvirus-1 ISCOM vaccination and challenge with virus of the homologous strain. *Research Veterinary Science* **54** (3), 299-305.
- Hartmann, K. & J. Hein (2008). Infektionskrankheiten der Katze. *Schlütersche*. 119-122.
- Hatalski, C. G., S. Kliche, L. Stitz & W. I. Lipkin (1995). Neutralizing antibodies in Borna disease virus-infected rats. *Journal of Virology* **69**, 741.
- Hatheway, C. L. (1990). Toxigenic Clostridia. *Clinical Microbiology Reviews* **3**, 66-98.
- Hauk, R., M. Lierz, K. S. Honkavuori, A. D. Gruber, P. Olias, E. M. Abdelwhab, A. Kohls, W. I. Lipkin, T. Briese & H. M. Hafez (2010). Nachweis von aviären Bornaviren bei an neuropathischer Drüsemagendilatation erkrankten und gesunden Papageien. 16. DVG-Tagung über Vogelkrankheiten München.
- Heatley, J. J. & A. R. Villalobos (2012). Avian bornavirus in the urine of infected birds. *Journal of Veterinary Medicine: Research and Reports* **3**, 19-23.
- Heinig, A. (1964). Zur experimentellen Infektion von Pferden und Schafen mit dem Virus der Bornaschen Krankheit. *Archiv für Experimentelle Veterinärmedizin* **18**, 753-766.
- Heinig, A. (1969). Die Bornasche Krankheit der Pferde und Schafe. In *Handbuch der Virusinfektionen bei Tieren*. Edited by H. Röhrer. *Gustav Fischer Verlag Jena* **4**, 83-148.
- Heinz, X. (2010). Virusepidemiologische Information Nr. 03/10. Gene des Bornavirus in der Keimbahn des Menschen. Medizinische Universität Wien. <http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/upload/vei/2010/0310s.pdf>.

- Hellenthal, J. (2002).** Die sensationelle medizinische Revolution an der Schwelle des 21. Jahrhunderts, 121-122. <http://www.ifibet.at/en/files/buch.pdf>.
- Helps, C. R., N. Turan, T. Bilat, D. A. Harbour & H. Yilmaz (2001).** Detection of antibodies to Borna disease virus in Turkish cats by using recombinant p-40. *Veterinary Record* **149**, 647-650.
- Herden, C., S. Herzog, T. Wehner, M. C. Zink, J. Richt & K. Frese (1999).** Comparison of Different Methods of Diagnosing Borna Disease in Horses post mortem. *Equine Infectious Disease* **8 (9)**, 286-290.
- Herden, C., S. Herzog, J. A. Richt, A. Nessler, M. Christ, K. Failing & K. Frese (2000).** Distribution of Borna disease virus in the brain of rats infected with an obesity-inducing virus strain. *Brain Pathology* **2000 Jan 10**, 39-48.
- Herzog, S. & R. Rott (1980).** Replication of Borna disease virus in cell cultures. *Medical Microbiology and Immunology* **168**, 153-158.
- Herzog, S., C. Kompter, K. Frese & R. Rott (1984).** Replication of Borna disease virus in rats: age-dependent differences in tissue distribution. *Medical Microbiology and Immunology* **173**, 171-177.
- Herzog, S., K. Frese & R. Rott (1994).** Ein Beitrag zur Epizootiologie der Bornaschen Krankheit beim Pferd. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **81**, 374-379.
- Herzog, S., C. Herden, K. Frese, H. Lange-Herbst & A. Grabner (2008).** Diagnostik der BDV-Infektion beim Pferd: Widersprüche zwischen intra-vitam- und post-mortem-Untersuchungen. *Pferdeheilkunde* **24**, 766-774.
- Hiepe, T. (1958/1959).** Die Bornasche Krankheit. Klinisch-diagnostische Untersuchungen an Pferden und Schafen mit besonderer Berücksichtigung des Liquor cerebrospinalis. Habilitationsschrift, Karl-Marx-Universität Leipzig und Wissenschaftliches Zentrum Karl-Marx-Universität Leipzig, *Mathematisch Naturwissenschaftliche Fakultät*, 263-338.
- Hilbe, M., R. Herrsche, J. Kolodziejek, N. Nowotny, K. Zlinszky & F. Ehrensperger (2006).** University of Zurich, Zurich, Switzerland, University of Veterinary Medicine, Vienna, Austria and United Arab Emirates University, Al Ain, United Arab Emirates. Online im Internet: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no04/05-1418.htm>. Past Issues Volume 12, No 4 April 2006.
- Hirano, N., M. Kao & H. Ludwig (1983).** Persistent, tolerant or subacute infection in Borna disease virus-infected rats. *Journal of General Virology* **64 (7)**, 1521-1530.
- Hoffmann, B., D. Tappe, D. Höper, C. Herden, A. Boldt, C. Mawrin, O. Niederstraßer, T. Müller, M. Jenckel, E. van der Grinten, C. Lutter, B. Abendroth, J. P. Teifke, D. Cadar, J. Schmidt-Chanasit, G. R. Ulrich & M. Beer (2015).** A Variegated Squirrel Bornavirus Associate with Fatal Human Encephalitis. *The New England Journal of Medicine* **2015**, **373**, 154-162. July 9 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1415627.
- Honkavuori, K. S., H. L. Shivaprasad, B. L. Williams, P. L. Quan, M. Hornig, C. Street, G. Palacios, S. K. Hutchison, M. Franka, M. Ergholm, T. Briese & W. I. Lipkin (2008).** Novel borna virus in psittacine birds with proventricular dilatation disease. *Emerging Infectious Diseases* **14**, 1883-1886.
- Hoppes, S., P. L. Gray, S. Payne, H. L. Shivaprasad & I. Tizard (2010).** The isolation, pathogenesis, diagnosis, transmission and control of avian Bornavirus and

- proventricular dilatation disease. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice* **13**, 495-508.
- Horie, M., T. Hona, Y. Suzuki, T. Kobayashi, T. Daito, T. Oshida, K. Ikuta, P. Jern, T. Gojobori, J. M. Coffin & K. Tomonaga (2010).** Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature* **463**, 84-89.
- Horimoto, T., H. Takahashi, M. Sakaguchi, K. Horikoshi, S. Iritani, H. Kazamatsuri, K. Ikeda & M. A. Tashiro (1997).** Reverse-type sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for detecting antibodies to Borna disease virus. *Journal of Clinical Microbiology* **35**, 1661-1666.
- Hsu, T. A., K. M. Carbone, S. Rubin, S. L. Vonderfecht & J. J. Eiden (1994).** Borna disease virus p24 and p38/40 synthesized in a baculovirus expression system: virus protein interactions in insect and mammalian cells. *Virology* **204**, 854.
- Hübner, J., L. Bode & H. Ludwig (2001).** Borna disease virus infection in FIV-positive cats in Germany. *Veterinary Record* **149** (5), 152.
- Hucklenbroich, C. (2015).** Das unbekannte Bornavirus. *Frankfurter Allgemeine Zeitung*.
- Huskamp, B. & O. Dietz (1999).** 35.2.2 Borna- Krankheit. *Handbuch Pferdepraxis*, 639-644.
- Hutyra, F. & J. Marek (1913).** Enzootische Meningo-Encephalomyelitis (Seuchenhafte Gehirn-Rückenmarkshautentzündung, Genickstarre; Meningitis cerebrospinalis enzootica.) In: Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere (Vierte, umgearbeitete und vermehrte Auflage). Zweiter Band: Krankheiten der Atmungsorgane, der Verdauungsorgane, des Nervensystems, der Bewegungsorgane und der Haut. *Verlag von Gustav Fischer, Jena* 1913, 655-667.
- Iben, B. (2006).** Nicht nur bei Pferden Borna-Disease-Virus (BDV)-Erkrankungen. *Großtierpraxis* **7** (04), 138-146.
- Ihlenburg, H. & H. Brehmer (1964).** Beitrag zur latenten Borna-Erkrankung des Pferdes *Monatsheft Veterinärmedizin* **19**, 463-465.
- Igata-Yi, R., K. Yamaguchi, K. Yoshiki, S. Takemoto, H. Yamasaki, M. Matsuoka & T. Miyakawa, (1996).** Borna disease virus and the consumption of raw horse meat. *Nature Medicine* **2**, 948-949.
- Ikuta, Y., M. S. Ibrahim, T. Kobayashi & K. Tomonaga (2002).** Borna disease virus and infection in humans. *Frontiers in Bioscience* **7d**, 470-495.
- Inoue, Y., K. Yamaguchi, T. Sawada, J. C. Rivero & Y. Horii (2002).** Higher prevalence of anti-Borna disease virus antibodies in stabled than in feral horses in Japan. *Equine Veterinary Journal* **34** (7), 741-743.
- Irigoin, C., E. M. Rodriguez, M. Heinrichs, K. Frese, S. Herzog, A. Oschke & R. Rott (1990).** Immunocytochemical study of the subcommissural organ of rats with induced postnatal hydrocephalus. *Experimental Brain Research* **82**, 384-392.
- Iwahashi, K., M. Watanabe, K. Nakamura, H. Suwaki, T. Nakaya, Y. Nakamura, H. Takahashi & K. Ikuta (1998).** Positive and negative syndromes and Borna disease infection in schizophrenia. *Neuropsychobiology* **37**, 59-64.
- Jacobson J. D. & M. A. Ansari (2004).** Immunomodulatory actions of gonadal steroids may be mediated by gonadotropin-releasing hormone. *Endocrinology* **145**, 330-336.

- Joest, E. & K. Degen (1909).** Über eigentümliche Kerneinschlüsse der Ganglienzellen bei der enzootischen Gehirn- Rückenmarksentzündung der Pferde. *Zeitschrift der infektiösen Krankheiten der Haustiere* **6**, 348-356.
- Joest, E. & K. Degen (1911).** Untersuchungen über die pathologische Histologie, Pathogenese und postmortale Diagnose der seuchenhaften Gehirn-Rückenmarksentzündung (Borna'sche Krankheit) der Pferde. *Zeitschrift der infektiösen Krankheiten der Haustiere* **9**, 1-98.
- Jordan, I, T. Briese, D. R. Averett & W. I. Lipkin (1999).** Inhibition of Borna disease virus replication by ribavirin. *Journal of Virology* **73**, 7903-7906.
- Jordan, I. & W. I. Lipkin (2001).** Borna disease virus. *Reviews in Medical Virology* **11**, 37-57.
- Kaaden, O. R., W. Eichhorn & S. Essbauer (2002).** Recent developments in the epidemiology of virus diseases. *Journal of veterinary medicine. B, Infectious diseases and veterinary public health* **49**, 3-6.
- Kacza, J., T. W. Vahlenkamp, H. Enbergs, J. A. Richt, A. Germer, H. Kuhrt, A. Reichenbach, H. Muller, C. Herden, T. Stahl & J. Seeger (2000).** Neuronglia interactions in the rat retina infected by Borna disease virus. *Archives of Virology* **145**, 127.
- Kagi, D., B. Ledermann, K. Burki, H. Hengartner & R. M. Zinkernagel (1994).** CD8+ T Cell-mediated protection against an intracellular bacterium by perforin-dependent cytotoxicity. *European Journal of Immunology* **24**, 3068-3072.
- Kailer, S. (1998).** Nachweis von Antikörpern gegen das Virus der Borna'schen Krankheit bei Pferden mit verschiedenen Primärkrankheiten. *LMU München*, Dissertation 96.
- Kamhieh, S., J. Hodgson, L. Bode, H. Ludwig, C. Ward & R. L. P. Flower (2005).** No evidence of endemic Borna disease virus infection in Australian horses in contrast with endemic infection in other continents. *Archives of Virology*; DOI 10.1007/s00705-005-0655-1.
- Kao, M., A. N. Hamir, C. E. Rupprecht, Z. F. Fu, V. Shankar, H. Koprowski & B. Dietzschold (1993).** Detection of antibodies against Borna disease virus in sera and cerebrospinal fluid of horses in the USA. *Veterinary Record* **132**, 241-244.
- Kao, M. (1985).** Die Pathogenese der Borna Krankheit bei der Ratte. Ein Modell für persistente Infektionen und subakute/akute Krankheiten des Zentralnervensystems und für die Fettsucht (obesity syndrome). Inaugural-Dissertation (Dr. med. vet.), Freie Universität Berlin.
- Karasek, E. (1963).** Die Verbreitung der Bornaschen Krankheit in Thüringen. *Monatshefte für Veterinärmedizin* **18**, 868-876.
- Katz, J. B., D. Alstad, A. L. Jenny, K. M. Carbone, S. A. Rubin & R. W. Waltrip (1998).** Clinical, serologic and histopathologic characterization of experimental Borna disease in ponies. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* **10**, 338-343.
- Kerski, A., A. H. De Kloet & S. R. De Kloet (2012).** Vertical transmission of avian bornavirus in Psittaciformes: avian bornavirus RNA and anti-avian bornavirus antibodies in eggs, embryos and hatchlings obtained from infected sun conures (*Aratinga solstitialis*). *Avian Disease* **56**, 471-478.

- Kersten, F. (2015).** Neues Bornavirus bei Bunthörnchen. Ministerium für Landwirtschaft und Umwelt, Sachsen-Anhalt. Leipzig, 04.11.2015.
<https://www.thueringen.de/mam/th7/tlv/bunthoerchen.pdf>.
- Kinnunen, P. M., C. Billich, C. EK-Kommonen, H. Henttonen, R. K. Kallio, J. Niemimaa, A. Palva, P. Staeheli, A. Vaheri & O. Vapalahti (2007).** Serological evidence for Borna disease virus infection in humans, wild rodents and other vertebrates in Finland. *Journal of clinical virology the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* **38**, 64-69.
- Kishi, M., T. Nakaya, Y. Nakamura, Q. Zhong, K. Ikeda, M. Senjo, M. Kakinuma, S. Kato & K. Ikuta (1995a).** Demonstration of human Borna disease virus RNA in human peripheral blood mononuclear cells. *Federation of the Societies of Biochemistry and Molecular Biology Letter* **364**, 293-297.
- Kishi, M., T. Nakaya, Y. Nakamura, M. Kakinuma, T. A. Takahashi, S. Sekiguchi, M. Uchikawa, K. Tadokoro, K. Ikeda, K. Ikuta (1995b).** Prevalence of Borna disease virus RNA in peripheral blood mononuclear cells from blood donors. *Medical Microbiology and Immunology* **184**, 135-138.
- Kishi, M., Y. Arimura, K. Ikuta, Y. Shoya, P. Lai & M. Kakinuma (1996).** Sequence variability of Borna disease virus open reading frame II found in human peripheral blood mononuclear cells. *Journal of Virology* **70**, 635-640.
- Kistler, A. L., A. Gancz, S. Clubb, P. Skewes-Cox, K. Fischer, K. Sorber, C. Y. Chiu, A. Lublin, S. Mechani, Y. Farnoushi, A. Greninger, C. C. Wen, S. B. Karlene, D. Ganem & J. L. Derisi (2008).** Recovery of divergent avian bornaviruses from cases of proventricular dilatation disease: identification of a candidate etiologic agent. *Journal of Virology* **5**, 88.
- Kistler, A. L., J. M. Smith, A. Greninger, J. L. Derisi & D. Ganem (2010).** Analysis of naturally occurring avian bornavirus infection and transmission during an outbreak of proventricular dilatation disease among captive psittacine birds. *Journal of Virology*, 2176-2179.
- Kitani, T. H. Kuratsune, I. Fuke, Y. Nakamura, T. Nakaya, S. Asahi, M. Tobiume, K. Yamaguti, T. Machii, R. Inagi, K. Yamanishi & K. Ikuta (1996).** Possible correlation between Borna disease virus infection and Japanese patients with chronic fatigue syndrome. *Microbiological Immunology* **40**, 459-462.
- Kliche, S., T. Briese, A. H. Henschen, L. Stitz & W. I. Lipkin (1994).** Characterization of a Borna disease virus glycoprotein, gp18. *Journal of Virology* **68**, 6918.
- Kliche, S., L. Stitz, H. Mangalam, L. Shi, T. Binz, H. Niemann, T. Briese & W. I. Lipkin (1996).** Characterization of the Borna disease virus phosphoprotein, p23. *Journal of Virology* **70**, 8133.
- König, H E. & H. G. Liebich (2001).** Anatomie und Propädeutik des Geflügels. *Schattauer Verlag* 195-214.
- Königliche Kommission für das Veterinärwesen (Hrsg.) (1896).** Die Gehirn-Rückenmarksentzündung der Pferde. *Berichte über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen 1896* **41**, 121-32.
- Kohno, T., T. Goto, T. Takasaki, C. Morita, T. Nakaya, K. Ikuta, I. Kurane, K. Sano & M. Nakai (1999).** Fine structure and morphogenesis of Borna disease virus. *Journal of Virology* **73**, 760-766.

- Kraus, I., M. Eickmann, S. Kiermayer, H. Scheffczik, M. Fluess, J. A. Richt & W. Garten (2001).** Open reading frame III of borna disease virus encodes a nonglycosylated matrix protein. *Journal of Virology* **75**, 12098-12104.
- Krauss, H., A. Weber, M. Appel, B. Enders, A. v. Graevenitz, H. D. Isenberg, H. G. Schiefer, W. Slenczka & H. Zahner (2004).** Zoonosen: von Tier zu Mensch übertragbare Infektionserkrankheiten. *Deutscher Ärzteverlag*, 141.
- Kretschmer, C. (2003).** Prävalenz und Pathogenese der Bornavirus (BDV)-Infektion). (http://publications.rwth-aachen.de/record/58867/files/Kretschmer_Carolie.pdf). Veterinär Dissertation Aachen.
- Krey, H., H. Ludwig & B. Boscheck (1979a).** Multifocal retinopathy in borna disease virus infected rabbits. *American Journal of Ophthalmology* **87**, 157-164.
- Krey, H., H. Ludwig & R. Rott (1979b).** Spread of infectious virus along the optic nerve into the retina in Borna disease virus-infected rabbits. *Archives of Virology* **61**, 283-288.
- Lahita, R. G. (1999).** The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Current Opinion in Rheumatology* **11**, 352-356.
- Lancaster, K., D. M. Dietz, T. H. Moran & M. V. Pletnikov (2007).** Abnormal social behaviors in young and adult rats neonatally infected with Borna disease virus. *Behavioural brain research* **176**, 141-148.
- Lange, H., S. Herzog, W. Herbst & T. Schliesser (1987).** Seroepidemiologische Untersuchungen zur Bornaschen Krankheit (Ansteckende Gehirn-Rückenmarkentzündung) der Pferde. *Tierärztliche Umschau* **42**, 938-946.
- Lebelt, J., T. Binz, C. Weber, H. Niemann & K. Hagenau (1994).** Untersuchungen zur natürlichen Bornavirusinfektion im mitteldeutschen Endemiegebiet. *Frühjahrstagung der Gesellschaft für Virologie e. V.*, Abstract, Frankfurt am Main, 23. 26. März 1994 , 229.
- Lebelt, J. (1995).** Untersuchungen zur natürlichen Bornavirus-Infektion im Haupt-Endemiegebiet (Dissertation med. vet.). Leipzig. *Universität Leipzig*, 1995.
- Lebelt, J. & K. Hagenau (1996).** Die Verteilung des Bornavirus in natürlich infizierten Tieren mit klinischer Erkrankung. *Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift* **109**, 178-183.
- Li, D., Y. Lei, J. Deng, C. Zhou, Y. Zhang, W. Li, H. Huang, S. Cheng, H. Zhang, L. Zhang, R. Huang, X. Liu, L. Ma, X. Wang, J. Li, L. Wenjuan & P. Xie (2013).** Human but not laboratory Borna disease virus inhibits proliferation and induces apoptosis in human oligodendrocytes in vitro. *Plos one* **8** (6), E66623. DOI: 10.1371/Journal.Pone. 0066623.
- Lieb, K. (1999).** Borna-Disease-Virus – Ursache psychiatrischer Erkrankungen? *Deutsches Ärzteblatt* **96**, Heft 21.
- Lieb, K. & P. Stacheli (2001).** Borna disease virus – does it infect humans and cause psychiatric disorders? *Journal of Clinical Virology* **21**, 119-27.
- Lierz, M., H. Hafez, K. S. Honkavuori, A., D. Gruber, P. Olias, E. M. Abdelwhab, A. Kohls, W. I. Lipkin, T. Briese & R. Hauck (2009).** Anatomical distribution of avian bornavirus in parrots, its occurrence in clinically healthy birds and ABV- antibody detection. *Avian Pathology* **38**, 491-496.

- Lierz, M., A. Piepenbring, C. Herden, K. Oberhäuser, U. Heffels-Redmann & D. Enderlein (2011). Vertical transmission of avian bornavirus in psittacines. *Emergency Infectious Disease* **17**, 2390-2391.
- Liess, B., V. Moening & R. Raue (2014). Virusinfektionen bei Haus- und Nutztieren: Haussäugetiere, Fische, Geflügel. *Schlütersche* 125-127.
- Lipkin, W. I., G. H. Travin, K. M. Carbone & M. C. Wilson (1990). Isolation and characterization of Borna disease agent cDNA clones. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **87**, 4184-4188.
- Lipkin, W. I. & T. Briese (2007). Bornaviridae. *Fields Virology*, Volume II 5th edition. Edited by D. Knipe, P. Howley, D. Griffin, R. Lamb, M. Martin, B. Roizman, S. Straus Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 1829-1851.
- Liu, X., L. Bode, L. Zhang, X. Wang, S. Liu, L. Zhang, H. Rongzhong, M. Wang, L. Yang, S. Chen, Q. Li, D. Zhu, H. Ludwig & P. Xie (2015). Health care professionals at risk of infection with Borna disease virus – evidence from a large hospital in China (Chongqing). *Journal of Virology* 2015, 12, 39 doi:10.1186/s12985-015-0239-y.
- Löffler, B. A., M. Hussain, M. Grundmeier, M. Brück, D. Holzinger, G. Varga, J. Roth, B. C. Kahl, R. A. Proctor & G. Peters (2010). Staphylococcus aureus Panton-Valentine Leukocidin Is a very potent cytotoxic factor for human neutrophils. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000715.
- Löffler, B. A. (2011). Aviäre Bornaviren bei Papageien: Untersuchungen zur Antigen-Verteilung im Gewebe. *Inaugural-Dissertation Veterinärmedizin*, Ludwig-Maximilians-Universität München.
- Lohr, J. A. (1910). Beiträge zur Bakteriologie der Gehirn-Rückenmarks-Seuche der Pferde (Bornasche Krankheit). *Inaugural-Dissertation* (Dr. med. vet.). Universität Leipzig.
- Lohmann, M. (2003). Untersuchungen zur experimentellen Infektion von Schafen und Ratten mit verschiedenen BORNA DISEASE Virusisolaten. D 26 Shaker Verlag Aachen 2003, *Berichte aus der Veterinärmedizin*, Gießen Universität *Dissertation*. ISBN 3-8322-1804-1.
- Lorenz, K. (1973). Die Rückseite des Spiegels. Versuch einer Naturgeschichte menschlichen Erkennens. *Piper Verlag*.
- Lublin, A., S. Mechani, I. Farnoushi, S. Perl & U. Bendheim (2006). An outbreak of proventricular dilatation disease in psittacine breeding farm in Israel. *Israel Journal of Veterinary Medicine* **61**, 16-18.
- Ludwig, H., H. Becht & L. Groh (1973). Borna disease, a slow virus infection. Biological properties of the virus. *Medical Microbiology and Immunology* **158**, 275-289.
- Ludwig, H. & P. Thein (1977). Demonstration of specific antibodies in the central nervous system of horses naturally infected with Borna disease virus. *Medical Microbiology and Immunology* **163**, 215-226.
- Ludwig, H., V. Köster, G. Pauli & R. Rott (1977). The cerebrospinal fluid of rabbits infected with Borna disease virus. *Archives of Virology* **55**, 209-223.
- Ludwig, H., W. Kraft, M. Kao, G. Gosztonyi, E. Dahme & H. Krey (1985). Borna-Virus-Infektion (Borna-Krankheit) bei natürlich und experimentell infizierten Tieren: ihre Bedeutung für Forschung und Praxis. *Tierärztliche Praxis* **13**, 421-453.

- Ludwig, H., L. Bode & G. Gosztonyi (1988).** Borna disease: a persistent virus infection of the central nervous system. *Progress in Medical Virology* **35**, 107-151.
- Ludwig, H., K. Furuya, L. Bode, N. Klein, R. Dürrwald & D. S. Lee (1993).** Biology and neurobiology of Borna disease virus (BDV), defined by antibodies, neutralizability and their pathogenic potential. *Archives of Virology* **7**, 111-133.
- Ludwig, H., W. Zimmermann, G. Czech, L. Bode, T. Briese, R. Dürrwald, W. I. Lipkin & A. L. Lundgren (1993).** Charakterisierung von Struktureinheiten des Bornavirus und ihre Beziehung zu Wirtstropismus und Pathogenese. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Virologie, March 17-20, Homburg/Saar.
- Ludwig, H. (1997).** Borna-Krankheit (Borna disease) in: H.-J. Wintzer (Hrsg.) Krankheiten des Pferdes. Ein Leitfaden für Studium und Praxis. 2., vollständig überarbeitete Auflage. *Parey Buchverlag* Berlin 1997, 503 – 507.
- Ludwig, H. & L. Bode (2000).** Borna disease virus: new aspects on infection, disease, diagnosis and epidemiology. *Revue Scientifique et Technique Office International des Epizooties* **19**, 259-288.
- Ludwig, H. (2009).** Verkanntes Risiko Bornaviren. Futterjournal - Magazin für anspruchsvolle Pferdeernährung. 9, Herbst 2009, *Verlag: moeller.de*, Gießen.
- Ludwig, H. (2011).** Encephalomyelitis and Bornavirus – 100 years of research. *Biologiné Psichiatrija ir Psichofarmakologija*, 62.
- Ludwig, H. & L. Bode (2009).** Borna Virus, *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen* S. 100.
- Ludwig, H. & L. Bode (2012a).** Borna-Virus. In: *Lexikon der Infektionskrankheiten des Menschen*. Gholamreza Darai, Michaela Handermann, Hans-Günther Sonntag, Lothar Zöller (Hrsg). 4. vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage 2012, *Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York*, 107-113. Urheberrechtlich geschützt ISBN 978-3-642-17157-4.
- Ludwig, H. & L. Bode (2012b).** From latent herpes viruses to persistent Bornavirus (Chapter 7). In "From the hallowed halls of herpesvirology - a tribute to Bernard Roizman" (J A Blaho and J D Baines, eds), *World Scientific Publishing Co Ptc Ltd*, 169-186.
- Lundgren, A. L., W. Zimmermann, L. Bode, G. Czech, G. Gosztonyi, R. Lindberg & H. Ludwig (1995).** Staggering disease in cats: isolation and characterization of the feline Borna disease virus. *Journal of General Virology* **76** (Pt9), 2215-2222.
- Lutz, E., K. N. Ward & J. J. Gray (1994).** Maturation of antibody avidity after primary human cytomegalovirus infection is delayed in immunosuppressed solid organ transplant patients. *Journal of Medicine Virology* **44**, 317-322.
- Lutz, H., B. Kohn & F. Forterre (2014).** Krankheiten der Katze. Begründet von Vera Schmidt und Marian C. Horzinek. 5. Vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. *Georg Thieme Verlag*. 16.10.
- Malik, T. H., T. Kobayashi, M. Ghosh, M. Kishi & P. K. Lai (1999).** Nuclear localization of the protein from the open readingframe X1 of Borna disease virus was through interactions with the viral nucleoprotein. *Journal of Virology* **258**, 65.
- Malik, T. H., M. Kishi & P. K. Lai (2000).** Characterization of the P protein-binding domain on the 10-kilodalton protein of the Borna disease virus. *Journal of Virology* **74**, 3413.

- Malkinson, M., Y. Weisman, E. Ashash, L. Bode & H. Ludwig (1993).** Borna disease in ostriches. *Veterinary Record* **133**, 304.
- Malkinson, M., Y. Weisman, S. Perl & E. Ashash (1995).** A Borna-like disease of ostriches in Israel. *Current topics in microbiology and immunology* **190**, 31-38.
- Manuelidis, L. (2003).** Transmissible encephalopathies: speculation and realities. *Viral Immunology* **16** (2), 123-139. PMID 12828865.
- Manz, R. A. & A. Radbruch (2002).** Plasma cells for a lifetime? *European Journal of Immunology* **32**, 923-927.
- Marek, J., R. Manninger & J. von Mocsy (1945).** Spezielle Pathologie und Therapie der Haustiere. 9. Auflage, 2. Band. *Gustav Fischer Verlag*, Jena, 755-762.
- Markham, G. (1644).** Markhams Malster-Peece. John Okes London, 3. Auflage.
- Matthias, D. (1954).** Der Nachweis von latent infizierten Pferden, Schafen und Rindern und deren Bedeutung als Virusreservoir bei der Bornaschen Krankheit. *Archiv für Experimentelle Veterinärmedizin* **8**, 506-511.
- Matthias, D. (1955).** Neue Forschungsergebnisse bei der Bornaschen Krankheit der Pferde. *Monatsheft Veterinärmedizin* **10**, 123-126.
- Matthias, D. (1958).** Weitere Untersuchungen zur Bornaschen Krankheit der Pferde und Schafe. *Archiv für Experimentelle Veterinärmedizin* **12**, 920-947.
- Mayr, A. (1972).** Borna virus: a new model for slow virus research. *Annales de l'Institut Pasteur (Paris)* **123** (4), 545-552.
- Mayr, A. (1989).** Die Bornasche Krankheit. *Immunology Infections* **17**, 18-21.
- Mayr, A. & K. Danner (1974).** Persistent infections caused by borna virus. *Infection* **2**, 64-69.
- Mazaheri-Tehrani, E., N. Maghsoudi, S. Jamal, S. Hamid, A. Hasti, M. Fereshteh, L. Bode & H. Ludwig (2014).** Borna disease virus (BDV) infection in psychiatric patients and healthy controls in Iran. *Virology Journal* **2014**, **11**, 161. <http://www.virology.com/content/11/1/161>.
- McClure, M. A., K. J. Thibault, C. G. Hatalski & W. I. Lipkin (1992).** Sequence similarity between Borna disease virus p40 and a duplicated domain within the paramyxo- and rhabdovirus polymerase proteins. *Journal of Virology* **66**, 6657.
- McGavin, M. D. & J. F. Zachary (2009).** Pathologie der Haustiere. Allgemeine, spezielle und funktionelle Veterinärpathologie, *Urban & Fischer*, 181.
- Medpagetoday (2015).** Is There a Killer Squirrel Virus? Medpagetoday, Infectious Disease 07.07.2015, www.medpagetoday.com.
- Mertens, Th., O. Haller & H. D. Klenk (2004).** Diagnostik und Therapie von Viruskrankheiten-Leitlinien der Gesellschaft für Virologie. 2. Auflage. München 2004, ISBN 3-437-21971-5, S. 284f.
- Metzler, A. (1977).** Die Diagnose der natürlichen Bornavirus-Infektion bei Schafen und Pferden. Ein Vergleich verschiedener Methoden. *Universität Zürich, Dissertation*.

- Metzler, A., F. Ehrensperger & R. Wyler (1978).** Natürliche Bornavirus-Infektion beim Kaninchen. *Zentralblatt Veterinärmedizin* **25** (2), 161-164.
- Metzler, A., F. Ehrensperger & K. Danner (1979a).** Bornavirus-Infektion bei Schafen – Verlaufsuntersuchung nach spontaner Infektion, unter besonderer Berücksichtigung der Antikörperkinetik im Serum und Liquor cerebrospinalis. Schweiz. *Archiv Tierheilkunde* **121**, 37-48.
- Metzler, A., H. P. Minder, C. Wegmann & W. Zindel (1979b).** Die Bornasche Krankheit, ein veterinärmedizinisches Problem von regionaler Bedeutung. Schweiz. *ArchivTierheilkunde* **121**, 207-213.
- Mirhosseini, N., P. L. Gray, I. Tizard & S. Payne (2012).** Complete genome sequence of avian bornavirus genotype 1 from a macaw with proventricular dilatation disease. *Journal of Virology* **86**, 7023.
- Mitchel, L. A., T. Zhang & A. J. Tingle (1992).** Differential antibody responses to rubella virus infection in males and females. *Journal of Infectious Disease* **166**, 1258-1265.
- Mitchel, L. A., J. Tingle, D. Decarie, C. Laieunesse (1998).** Serologic responses to measles, mumps and rubella (MMR) vaccine in healthy infants: failure to respond to measles and mumps components may influence decisions on timing of the second dose of MMR. *Canadian Journal of Public Health* **89**, 325-328.
- Mizutani, T., H. Inaaki, K. Araki, H. Kariwa, J. Arikawa & I. Takashima (1998).** Inhibition of Borna disease virus replication by ribavirin in persistently infected cells. *Archiv of Virologie* **143**, 2039-2044.
- Möhlmann, H. & A. Maas (1960).** Wertigkeitsprüfung des Borna-Trockenimpfstoffes „Dessau“ bei Pferden unter den Verhältnissen der Praxis. *Archiv für Experimentelle Veterinärmedizin* **14**, 1267-1280.
- Modrow, S., D. Falke, U. Truyen & H. Schätzl (2010).** Molekulare Virologie. *Spektrum Verlag*, 3. Auflage **24**, 23-27.
- Monaco, E., S. Hoppes, J. Guo & I. Tizard (2012).** The detection of avian bornavirus within psittacine eggs. *Journal of Avian Medicin Surgery* **26**, 144-148.
- Morales, J. A., S. Herzog, C. Kompter, K. Frese & R. Rott (1988).** Axonal transport of Borna disease virus along olfactory pathways in spontaneously and experimentally infected rats. *Medical Microbiology and Immunology* **177**, 51.
- Müller, L. F. & J. Schulze (1953).** Liquoruntersuchungen bei Pferden mit Bornascher Krankheit. *Berliner und Münchner Tierärztliche Wochenschrift* **66**, 117-119.
- Müller, L. F. & R. Fritsch (1955).** Die Augenveränderungen bei der Bornaschen Krankheit. *Wiener tierärztliche Monatsschrift* **42**, 866-871.
- Muller, C., D. Kagi, T. Aebischer, B. Odermatt, W. Held, E. R. Podack, R. M. Zinkernagel & H. Hengartner (1989).** Detection of perforin and granzyme A mRNA in infiltrating cells during infection of mice with lymphocytic choriomeningitis virus. *European Journal of Immunology* **19**, 1253-1258.
- Muller-Doblies, D., S. Baumann, P. Grob, A. Hüsmeier, U. Müller-Doblies, P. Brünker, F. Ehrensperger, P. Staehli, M. Ackermann & M. Suter (2004).** The humoral and cellular immune response of sheep against Borna disease virus in endemic and non-endemic areas. *Schweizer Archiv Tierheilkunde* **146** (6), 159-172.

- Murphy, F. A., A. K. Harrison, W. C. Winn & S. P. Bauer (1973).** Comparative pathogenesis of rabies and rabies-like viruses: infection of the central nervous system and centrifugal spread of virus to peripheral tissues. *Laboratory Investigation* 29-31.
- Murphy, F. A. (1977).** Rabies pathogenesis. *Archiv of Virology* **54**, 279-297.
- Nakamura, Y., M. Kishi, T. Nakaya, S. Asahi, H. Tanaka, H. Sentsui, K. Ikeda, & K. Ikuta (1995).** Demonstration of Borna disease virus RNA in peripheral blood mononuclear cells from healthy horses in Japan. *Vaccine* **13**, 1076-1079.
- Nakamura, Y., H. Takahashi, Y. Shoya, T. Nakaya, M. Watanabe, K. Tomonaga, K. Iwahashi, K. Ameno, N. Momiyama, H. Taniyama, T. Sata, T. Kurata, J. C. De la Torre & K. Ikuta (2000).** Isolation of Borna disease virus from human brain tissue. *Journal of Virology* **74**, 4601-4611.
- Nakaya, T., H. Takahashi, Y. Nakamura, S. Asahi, M. Tobiume, H. Kuratsune, T. Kitani, K. Yamanishi & K. Ikuta (1996).** Demonstration of Borna disease virus RNA in peripheral blood mononuclear cells derived from Japanese patients with chronic fatigue syndrom *FEBS Letter* **378**, 145-149.
- Nakaya, T., H. Takahashi, Y. Nakamura, H. Kuratsune, T. Kitani, T. Machii, K. Yamanishi & K. Ikuta (1999).** Borna disease virus infection in two clusters of patients with chronic fatigue syndrome. *Microbiology and Immunology* **43**, 679-689.
- Narayan, O., S. Herzog, K. Frese, H. Scheefers & R. Rott (1983a).** Behavioural disease in rats caused by immunopathological response to persistent Borna virus in the brain. *Science* **220**, 1401-1403.
- Narayan, O., S. Herzog, K. Frese, H. Scheefers & R. Rott (1983b).** Pathogenesis of Borna disease in rats: immune-mediated viral ophtalmoencephalopathy causing blindness and behavioural abnormalities. *Journal of Infectious Disease* **148**, 305-315.
- Nicolau, S. & I. A. Galloway (1928).** Sur les septinévrites à virus filtrables. Présence du virus et des lésions dans le système nerveux périphérique des animaux infectés par voie crébrale avec le virus de l'encéphale-myélite enzootique (maladie de Borna). *Comptes Rendus des Seauces de la Société de Biologie et de ses Filiales* **98**, 112-116.
- Neumann, P., D. Lieber, S. Meyer, P. Dautel, A. Kerth, I. Kraus, W. Garten & M. T. Stubbs (2009).** Crystal structure of the Borna disease virus matrix protein (BDV-M) reveals ssRNA binding properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **106**, 3710-3715.
- Nieberle, K. & P. Cohrs (1970).** Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie der Haustiere. *Gustav Fischer Verlag Jena*.
- Nietschke, E. (1963).** Untersuchungen über die experimentelle Bornavirus-Infektion in der Ratte. *Zentralblatt Veterinärmedizin* **10**, 470-527.
- Nowak, M. & S. Titje (1999).** Krankheiten der Wirbelsäule und des Beckens. In Handbuch Pferdepraxis. *Ferdinand Enke Verlag Stuttgart*.
- Nowotny, N., J. Kolodziejek, C. O. Jehle, A. Suchy, P. Staeheli & M. Schwemmler (2000).** Isolation and characterization of a new subtype of Borna disease virus. *Journal of Virology* **74**, 5655-5658.

- Ogino, M., K. Yoshimatsu, K. Tsujimura, T. Mizutani, J. Arikawa & I. Takashima (1998).** Evaluation of serological diagnosis of Borna disease virus infection using recombinant proteins in experimentally infected rats. *Journal of Veterinary Medical Science* **60**, 531-534.
- Okamoto M., Y. Kagawa, W. Kamitani, K. Hagiwara, R. Kirisawa, H. Iwai, K. Ikuta & H. Taniyama (2002).** Borna disease in a dog in Japan. *Journal of comparative pathology* **126**, 312-317.
- Ostlund, E. N. (1993).** The equine herpesvirus. *Veterinary Clinics of North America Equine Practice* **9** (2), 283-294.
- Otta, J. & K. D. Jentsch (1960).** Spontane Infektion mit dem Virus der Bornaschen Krankheit beim Kaninchen. *Monatshefte für Veterinär Medizin* **15**, 127.
- Paliard, X., R. W. Malefijt, J. E. de Vries & H. Spits (1988).** Interleukin-4-mediates CD8 induction on humans CD4+ T-cell clones. *Nature* **333**, 642-644.
- Pearce, J. W., L. E. Galle, S. B. Kleiboeker, J. R. Turk, S. K. Schommer, R. R. Dubielzig, W. J. Mitchell, C. P. Moore & E. A. Giuliano (2007).** Detection of *Leptospira interrogans* DNA and antigen in fixed equine eyes affected with end-stage equine recurrent uveitis. *Journal of Veterinary diagnostic investigation, official publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians* **19**, 686-690.
- Perez, M. & J. C. De la Torre (2005).** Identification of the Borna disease virus (BDV) proteins required for the formation of BDV-like particles. *Journal of General Virology* **86**, 1891-1895.
- Pipenbring A., S. Herzog, C. Herden, U. Heffels-Redmann, S. Ressmeyer, E. F. Kaleta, D. Enderlein & M. Lierz (2011).** Pathogenesis of Avian Bornavirus (ABV) in experimentally infected cockatiels (*Nymphicus hollandicus*). *Proceedings of Annual association of avian veterinary*, 211.
- Planz, O., T. Bilzer, M. Sobbe & L. Stitz (1993).** Lysis of major histocompatibility complex class I-bearing cells in Borna disease virus-induced degenerative encephalopathy. *Journal of Experimental Medicine* **178**, 163.
- Planz, O., C. Rentzsch, A. Batra, T. Winkler, T., M. Büttner, H. Rhiza & L. Stitz (1999).** Pathogenesis of Borna Diseasevirus: Granulocyte fractions of psychiatric patients harbor infectious virus in the absence of antiviral antibodies. *Journal of Virology* **73**, 6251-6256.
- Planz, O., S. Pleschka & T. Wolff (2009).** Borna disease virus: a unique pathogen and its interaction with intracellular signalling pathways. *Cellular Microbiology* **11**, 872-879.
- Pleschke, S., P. Staeheli, J. Kolodziejek, J. A. Richt, N. Nowotny & M. Schemmle (2001).** Conservation of coding potential and terminal sequences in four different isolates of Borna disease virus. *Journal of General Virology* **82**, 2681-2690.
- Poenisch, M., P. Staeheli & U. Schneider (2008).** Viral accessory protein X stimulates the assembly of functional Borna disease virus polymerase complexes. *Journal of General Virology* **89**, 1442-1445.
- Poenisch, M., G. Unterstab, T. Wolff, P. Staeheli & U. Schneider (2004).** The X-protein of Borna disease virus regulates viral polymerase activity through interaction with the P-protein. *Journal of General Virology* **85**, 1895-1898.

- Poenisch, M., N. Burger P. Staeheli, G. Bauer & U. Schneider (2009).** Protein X of Borna disease virus inhibits apoptosis and promotes viral persistence in the central nervous system of newborn-infected rats. *Journal of Virology* **83**, 4297-4307.
- Pringle, C. R. (1996).** Virus taxonomy 1996 - a bulletin from the Xth International Congress of Virology in Jerusalem. *Archives of Virology* **141**, 2251-2256.
- Prietsch, W. (1896).** Gehirn-Rückenmarksentzündung der Pferde in der Amtshauptmannschaft Grimma. Mitteilungen aus den Berichten der Bezirkstierärzte auf das Jahr 1896. *Bericht Veterinärwesen im Königreich Sachsen 1896* **41**, 126-127.
- Puorger, M. E., M. Hilbe, J. P. Muller, J. Kolodziejek, N. Nowotny, K. Zlinszky & F. Ehrensperger (2010).** Distribution of Borna disease virus antigen and RNA in tissues of naturally infected bicolored white-toothed shrews, *Crocidura leucodon*, supporting their role as reservoir host species. *Veterinary Pathology* **47**, 236-244.
- Pyper, J. M., J. E. Clements & M. C. Zink (1998).** The nucleolus is the site of Borna disease virus RNA transcription and replication. *Journal of Virology* **72**, 7697-7702.
- Raghav, R., M. Taylor, J. Delay, D. Ojkic, D. L. Pearl, A. L. Kistler, J. L. Derisi, D. Ganem & D. A. Smith (2010).** Avian bornavirus is present in many tissues of psittacine birds with histopathologic evidence of proventricular dilatation disease. *Journal of Diagnostic Investigation* **22**, 495-508.
- Reed S. M. & R. E. Toribio (2004).** Equine herpesvirus 1 and 4. *Veterinary Clinics of North America Equine Practice* **20** (3), 631-642.
- Reeves, N. A., C. R. Helps, D. A. Gunn-Moore, C. Blundell, P. L. Finnemore, G. R. Pearson & D. A. Harbour (1998).** Natural Borna disease virus infection in cats in the United Kingdom. *The Veterinary record* **143**, 523-526.
- Reichelt, U. (2009).** Epizootiologische Untersuchungen zur Borna'schen Krankheit bei Pferden in Bayern und Darstellung des monoklonalen Antikörpers 38/15H7. *Veterinär Dissertation* Berlin 2009.
- Reid, H., C. Gibbs, C. Burrels & P. Doherty (1972).** Laboratory infections with Louping ill virus. *Lancet* **1**, 592-593.
- Richt, J. A., I. Pfeuffer, M. Christ, K. Frese, K. Bechter, & S. Herzog (1997).** Borna disease virus infection in animals and humans. *Emerging Infectious Diseases* **3**, 343-352.
- Richt, J. A., T. Fürbringer, A. Koch, I. Pfeuffer, C. Herden, I. Bause-Niedrig & W. Garten (1998).** Processing of the Borna disease virus glycoprotein gp94 by the subtilisin-like endoprotease furin. *Journal of Virology* **72**, 4528.
- Richt, J. A., A. Grabner & S. Herzog (2000).** Borna disease in horses. *Veterinary Clinics of North America Equine Practice* **16**, 579-595.
- Richt, J. A. & R. Rott (2001).** Borna disease virus: a mystery as an emerging zoonotic pathogen. *Veterinary Journal* **161**, 24-40.
- Richt, J. A., A. Grabner, S. Herzog, W. Garten & C. Herden (2007).** Borna Disease. In: Sellon, D. C. (Hrsg.): *Equine Infectious Diseases*. Elsevier, St. Louis, 207-213.

- Richter, K., J. Hausmann & P. Staeheli (2009).** Interferon-gamma prevents death of bystander neurons during CD8 T Cell responses in the brain. *American Journal of Pathology* **174**, 1799-1807.
- Rifkind, D. & J. A. Frey (1972).** Sex difference in antibody response of CFW mice to *Candida albicans*. *Infection and Immunity* **5**, 695-698.
- Rinder, M., A. Ackermann, H. Kempf, B. Kaspers, R. Korbel & P. Staeheli (2009).** Broad tissue and cell tropism of avian bornavirus in parrots with proventricular dilatation disease. *Journal of Virology* **83**, 5401-5407.
- Rinder, M., B. Kaspers & P. Staeheli (2010a).** Diagnostik von aviären Bornaviren. 16. DVG-Tagung über Vogelkrankheiten, München, 34-37.
- Rinder, M., B. Kaspers, P. Staeheli & R. Korbel (2010b).** Neuropathische Magendilatation der Papageienvögel und aviäre Bornaviren. Aktuelle Entwicklung. *Veterinärspiegel* **2010b**, 188-191.
- RKI: Epidemiologisches Bulletin (2005).** Aktuelle Daten und Informationen zu Infektionserkrankungen und Public Health. *Robert-Koch-Institut* 1. April 2005, 114-115.
- RKI: Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 27 (2005).** Schlafstörungen. Herausgeber: *Robert-Koch-Institut*.
- RKI: Q-Fieber (2012).** RKI-Ratgeber für Ärzte, vom 1. Mai 2012, zuletzt abgerufen am 31. August 2014. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpiBull/Merkblaetter/Ratgeber_Q-Fieber.html?nn=2386228#doc2398338bodyTex8.
- Rohner-Cotti, A. (1992).** Untersuchungen zur Prävalenz der Bornavirusinfektion bei Schafen und Pferden in der Ostschweiz und dem Fürstentum Lichtenstein. *Inaugural-Dissertation Universität Zürich*.
- Roberts, H. L., J. E. Gordon & A. Fiore (1952).** Epidemiological techniques in home accident prevention. *Public Health Report* **67**, 547-551.
- Roizmann, B. (1974).** Herpesviruses, latency and cancer: a biochemical approach. *Journal of the Reticuloendothel Society* **15** (4), 312-321.
- Rolle, M. & A. Mayr (1978).** Bornasche Krankheit. In: Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre für Tierärzte, Biologen und Agrarwissenschaftler. 4. Auflage, neu bearbeitet von P.A. Bachmann, B. Gedek, H. Mahnel, A. Mayr und M. Rolle. *FerdinandEnke Verlag, Stuttgart* 1978. 557 -563
- Rosario, D., M. Perez & J. C. de la Torre (2005).** Functional characterization of the genomic promoter of borna disease virus (BDV): implications of 3'-terminal sequence heterogeneity for BDV persistence. *Journal of Virology* **79**, 6544-50.
- Rott, R., S. Herzog, K. Bechter & K. Frese (1991).** Borna disease, a possible hazard for man? *Archiv of Virology* **118**, 143-149.
- Rott, R. & H. Becht (1995).** Natural and experimental Borna disease in animals. *Current Topics in Microbiology and Immunology* **190**, 17-30.
- Russell, P. (1998).** Checkpoints on the road to mitosis. *Trends in biochemical sciences* **23**, 399-402.

- Sailleau, C., S. Moulay, C. Cruciere & S. Zientara (1997).** Detection of African horse sickness virus in the blood of experimentally infected horses: comparison of virus isolation and a PCR assay. *Research in Veterinary Science* **62**, 229-232.
- Sailleau, C., C. Hamblin, J. T. Paweska & S. Zientara (2000).** Identification and differentiation of the nine African horse sickness virus serotypes by RT-PCR amplification of the serotype-specific genome segment 2. *Journal of General Virology* **81**, 831-837.
- Sauder, C., A. Müller, B. Cubitt, J. Mayer, J. Steinmetz, W. Trabert, B. Ziegler, K. Wanke, N. Müller-Lantsch, J. C. De la Torre & F. A. Grässer (1996).** Detection of Borna disease virus (BDV) antibodies and BDV RNA in psychiatric patients: evidence for high sequence conservation of human blood-derived BDV RNA. *Journal of Virology* **70**, 7713-7724.
- Sauder, C. & J. C. de la Torre (1998).** Sensitivity and reproducibility of RT-PCR to detect Borna disease virus (BDV) RNA in blood: implications for BDV epidemiology. *Journal of Virological Methods* **71**, 229-245.
- Sauder, C., T. Mizutani & K. Yamaguchi (2002).** Laboratory Diagnosis. Borna disease virus and its role in neurobehavioral disease. Washington DC Carbone KM. *ASM Press*, 45-85.
- Sauder, C. & P. Staehli (2003).** Rat model of Borna disease virus transmission: Epidemiological implications. *Journal of Virology* **77**, 12886-12890.
- Schädler, R., H. Diringer & H. Ludwig (1985).** Isolation and characterization of a 14500 molecular weight protein from brains and tissue cultures persistently infected with Borna disease virus. *Journal of General Virology* **66**, 2579.
- Schindler, A. R. (2004).** Real Time RT-PCR for tracing and quantification of Borna Disease Virus RNA in diseased hosts compared to experimentally inoculated ticks. Inaugural Dissertation (Dr. med. vet.). Vetsuisse Fakultät Universität Zürich.
- Schindler, S. (2015).** Aviäres Bornavirus (PDD). www.vogeltierarzte.de/?id=1979.
- Schmidt, J. (1912).** Untersuchungen über das klinische Verhalten der seuchenhaften Gehirnrückenmarksentzündung (Bornaschen Krankheit) des Pferdes nebst Angaben über diesbezügliche therapeutische Versuche. *Berliner Tierärztliche Wochenschrift* **28**, 581-586, 597-603.
- Schmidt-Chanasit, J. (2015).** Wie man sich das in der Zoonoseforschung vorstellt. Nationale Forschungsplattform für Zoonosen. www.zoonoen.net/News/articleType/ArticleView/articleId/1815.aspx.
- Schmidt, J. (1952).** Die Bornakrankheit des Pferdes. 55 Jahre Forschung und Lehre. *Archiv Experimentelle Veterinärmedizin* **6**, 177-187.
- Schmitz-Schachner, N. (2004).** Zur Pathogenese der Borna-Krankheit: Retinopathien bei immunkompetenten und immuninkompetenten BDV-infizierten Ratten, *Medizinische Fakultät, 2004, 610 Medizin, Gesundheit* (unveröffentlicht).
- Schneemann, A., P. A. Schneider, S. Kim & W. I. Lipkin (1994).** Identification of signal sequences that control transcription of borna disease virus, a nonsegmented, negative-strand RNA virus. *Journal of Virology* **68**, 6514-6522.

- Schneemann, A., P. A. Schneider, R. A. Lamb & W. I. Lipkin (1995).** The remarkable coding strategy of Borna disease virus: a new member of the nonsegmented negative strand RNA viruses (minireview). *Virology* **210**, 1-8.
- Schneider, P. A., A. Schneemann & W. I. Lipkin (1994).** RNA splicing in Borna disease virus, a nonsegmented, negative-strand RNA virus. *Journal of Virology* **68**, 5007-5012.
- Schneider, P. A., C. G. Hatalski, A. J. Lewis & W. I. Lipkin (1997).** Biochemical and functional analysis of the Borna disease virus G protein. *Journal of Virology* **71**, 331.
- Schneider, U. (2005).** Novel insights into the regulation of the viral polymerase complex of neurotropic Borna disease virus. *Virus Research* **111**, 148-160.
- Schneider, U., A. Martin, M. Schwemmle & P. Staeheli (2007).** Genome trimming by Borna disease virus: viral replication control or escape from cellular surveillance? *Cellular and Molecular Life Sciences* **64**, 1038-1042.
- Schumm, M. (1896).** Die Borna'sche Pferdekrankheit. *Berliner Thierärztliche Wochenschrift* **12**, 462.
- Schüppel, K. F., J. Kinne & M. Reinacher (1994).** Bornavirus-Antigennachweis bei Alpaka (*Lama pakos*) sowie bei einem Faultier (*Choloepus didactylus*) und einem Zwergflußpfer (*Choeropsis liberiensis*). Verh. Bericht XXXVI Internationales Symposium für Erkrankungen der Zootiere. R. R. Hofmann und R. Ippen. Kristiansund, Norwegen, Institut für Zoo- und Wildtierforschung, Berlin, 189-194.
- Schusser, G.F., A. Konrath, H. Müller, A. Richter & A. Uhlig (2008).** Bornasche Krankheit aus klinischer Sicht. Vergleich serologischer und immunhistologischer Ergebnisse. 4. Leipziger Tierärztekongress. 17.-19.01.2008 Leipzig.
- Schwardt, M., D. Mayer, R. Frank, U. Schneider, M. Eickmann, O. Planz, T. Wolff & M. Schwemmle (2005).** The negative regulator of Borna disease virus polymerase is a nonstructural protein. *The Journal of General Virology* **86**, 3163-3169.
- Schweizer, G., F. Grünfelder, T. Sydler, N. Rademacher, U. Braun & P. Deplazes (2006).** Importierte Coenurose beim Schaf. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* **148**, Heft 9. 490-499.
- Schwemmle, M., B. De, L. Shi, A. Banerjee & W. I. Lipkin (1997).** Borna disease virus P-protein is phosphorylated by protein kinase Ce and casein kinase II. *Journal of Biological Chemistry* **272**, 21818-21823.
- Schwemmle, M., M. Salvatore, L. Shi, J. A. Richt, C. H. Lee & W. I. Lipkin (1998).** Interactions of the Borna disease virus P, N, and X proteins and their functional implications. *Journal of Biological Chemistry* **273**, 9007.
- Schwemmle, M., C. G. Hatalski, A. J. Lewis & W. I. Lipkin (1999b).** Borna Virus. Edited by R. Ahmed & I. Chen. Chichester: John Wiley & Sons. *Persistent Viral Infections*, 559-573.
- Schwemmle, M. & C. Billich (2004).** The use of peptide arrays for the characterization of monospecific antibody repertoires from polyclonal sera of psychiatric patients suspected of infection by Borna disease virus. *Molecular Diversity* **8**, 247-250.
- Schwemmle, M. & W. I. Lipkin (2004).** Models and mechanisms of Bornavirus pathogenesis. *Drug Discovery Today* **1**, 211-216.

- Sellon, D.C. & M. Long (2007).** Equine Infectious Diseases. *Saunders Elsevier*, 207-2012.
- Shadduck, J.A., K. Danner & E. Dahme (1979).** Fluoreszenzserologische Untersuchungen über Auftreten und Lokalisation von Borna-Virusantigenen in Gehirnen experimentell infizierter Kaninchen. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B*, Volume **17**, Issue 4, 453-459.
- Sieck G. C. (2001).** Genome and hormones: an integrated approach to gender differences in physiology. *Journal of Applied Physiology Impact Factor* **91**, 1485-1486.
- Siedamgrotzky, A. & M. Schlegel (1896).** Zur Kenntnis der seuchenartigen Cerebrospinalmeningitis der Pferde. *Archiv für wissenschaftlich praktische Tierheilkunde* 1896, **22**, 287-332.
- Sierra-Honigmann A. M., S. A. Rubin, M. G. Estafanous, R. H. Yolken & K. M. Carbone (1993).** Borna disease virus in peripheral blood mononuclear and bone marrow cells of neonatally and chronically infected rats. *Journal of Neuroimmunology* **45**, 31-36.
- Sköldenberg, B., M. Carlström, M. Forsgren & E. Norry (1976).** Transient appearance of oligoclonal immunoglobulins and measles virus antibodies in the cerebrospinal fluid in a case of acute measles encephalitis. *Clinical and experimental immunology* **23**, 451.
- Slifka, M. K., M. Matloubian & R. Ahmed (1995).** Bone marrow is a major site of long-term antibody production after acute viral infection. *Journal of Virology* **69**, 1895-1902.
- Staheli, P., C. Sauder, J. I. Hausmann, F. Ehrensperger & M. Schwemmler (2000).** Epidemiology of Borna disease virus. *Journal of General Virology* **81**, 2123-2135.
- Staheli, P., M. Rinder & B. Kaspers (2010).** Avian bornavirus associated with fatal disease in psittacine birds. *Journal of Virology* **84**, 6269-6275.
- Steinhagen, P. (1986).** Zur Problematik der equine Herpesvirus (EHV-1)-Infektion und ihrer Bekämpfung mit Hilfsstoffen. *Tierärztliche Umschau* **41**, 260-266.
- Stevenson, P. G., S. Hawke, D. J. Sloan & C. R. Bangham (1997).** The immunogenicity of intracerebral virus infection depends on anatomical site. *Journal of Virology* **71**, 145-151.
- Street, N. E. & T. R. Mosmann (1991).** Functional diversity of T lymphocytes due to secretion of different cytokine patterns. *FASEB Journal* **5**, 171-177.
- Stitz, L., D. Soeder, U. Deschl, K. Frese & R. Rott (1989).** Inhibition of immune-mediated meningoencephalitis in persistently Borna disease virus infected rats by Cyclosporine A. *Journal of Immunology* **143**, 4250.
- Stitz, L., J. A. Richt & R. Rott (1991).** Immunpathogenese der Borna-Krankheit. *Tierärztliche Praxis* **19**, 267-270.
- Stitz, L., T. Bilzer, J. A. Richt & R. Rott (1993).** Pathogenesis of Borna disease. *Archiv of Virology Supplement* **7**, 135.
- Stitz, L., B. Dietzschold & K. M. Carbone (1995).** Immunpathogenese of Borna disease. *Current Topics in Microbiology and Immunology* **190**, 75-92.
- Stitz, L., O. Planz & T. Bilzer (1998).** Lack of antiviral effect of amantadine in Borna disease virus infection. *Medical Microbiology and Immunology* **186**, 195-200.

- Studdert, M. J., T. Simpson & B. Roizmann (1981).** Differentiation of respiratory and abortigenic isolates of equine herpesvirus 1 by restriction endonucleases. *Science* **214** (4520), 562-564.
- Sprankel, H., K. Richarz, H. Ludwig & R. Rott (1978).** Behaviour alterations in tree shrews (*Tupaia glis*, Diard 1820) induced by Borna disease virus. *Medical Microbiology and Immunology* **165**, 1-18.
- Stoyloff, R., A. Strecker, L. Bode, P. Franke, H. Ludwig & F. Hucho (1997).** The glycosylated matrix protein of Borna disease virus is a tetrameric, membrane-bound viral component essential for infection. *European Journal of Biochemistry* **246**, 252.
- Stoyloff, R., L. Bode, K. Borchers & H. Ludwig (1998).** Neutralization of Borna disease virus depends upon terminal carbohydrate residues (a-D-Man, b-D-GlcNAc) of glycoproteins gp17 and gp94. *Intervirology* **41**, 135.
- Suchy, A., H. Weissenböck, R. Waller, P. Schmidt & N. Nowotny (1997).** Nachweis der Bornaschen Krankheit bei einem Pferd in Österreich. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* **84**, 317-321.
- Takahashi, H., T. Nakaya, Y. Nakamura, S. Asahi, Y. Onishi, K. Ikebuchi, T. A. Takahashi, T. Katoh, S. Sekiguchi, M. Takazawa, H. Tanaka & K. Ikuta (1997).** Higher prevalence of Borna disease virus infection in blood donors living near thoroughbred horse farm. *Journal of Medical Virology* **52**, 330-335.
- Tan, C. T., K. J. Goh & K. Wong (2002).** Relapsed and late-onset Nipah encephalitis. *Annals of Neurology* **51**, 703-707.
- Taniyama, H., M. Okamoto, K. Hirayama, K. Hagiwara, R. Kirisawa, W. Kamitani, N. Tsunoda & K. Ikuta (2001).** Equine Borna disease in Japan. *Veterinary Record* **148** (15), 480-482.
- Thein, P. (1974).** Schutzimpfung gegen Rhinopneumonitis unter besonderer Berücksichtigung der Virusausscheidung. *Tierärztliche Umschau* **7**, 363.
- Thein, P. & K. Brown (1988).** Infection with equine herpesvirus and its manifestation in the central nervous system of the horse. *Tierärztliche Praxis* **16** (3), 295-302.
- Thiedemann, N., P. Preske, R. Rott, & L. Stitz (1992).** Antigenic relationship and further characterization of two major Borna disease virus-specific proteins. *Journal of General Virology* **73**, 1057.
- Thierer, J., H. Riehle, O. Grebenstein, T. Binz, S. Herzog, N. Thiedemann, L. Stitz, R. Rott, F. Lottspeich & H. Niemann (1992).** The 24K protein of Borna disease virus. *Journal of General Virology* **73**, 413.
- Tomonaga, K., T. Kobayashi & K. Ikuta (2002).** Molecular and cellular biology of borna disease virus infection. *Microbes and Infection* **4**, 491-500.
- Tsiang, H. (1979).** Evidence for an intraaxonal transport of fixed and street rabies virus. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* **38**, 286-299.
- Uhlig, A. & J. Kinne (1998).** Neurologische Befunde bei Pferden mit Borna'scher Krankheit. *Praktischer Tierarzt* **28**, 33-36.
- Uni-Leipzig (2007).** Neurodegeneration und Regeneration in der Netzhaut der Säugetiere. Internet Archive wayback machine beta. Online im Internet: URL:

<http://web.archive.org/web/20071219062153/http://www.uni-leipzig.de/~vetana/subjects.html>

- University of Veterinary Medicine Hannover, Foundation (2015).** Besitzerinformationen zu Herpesvirusinfektionen. www.tiho-hannover.de/kliniken-institute/kliniken/pferde/besiterinformationen/.
- Vahlenkamp, T., H. Enbergs & H. Müller (2000).** Experimental and natural Borna disease virus infections: presence of viral RNA in cells of the peripheral blood. *Veterinary Microbiology* **76**, 229-244.
- Vahlenkamp, T. W., A. Konrath, M. Weber & H. Müller (2002).** Persistence of Borna disease virus in naturally infected sheep. *Journal of Virology* **76** (19), 9735-9743.
- Vandvik, B. & E. Norrby (1973).** Oligoclonal IgG antibody response in central nervous system to different measles virus antigens in subacute sclerosing panencephalitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **70**, 1060.
- Vetion (2012).** https://www.vetion.de/tipinfo/pdf/sonstiges/Borna_uli.pdf
- Von Ostertag, R. (1924).** Neue Aussichten der ansteckenden Gehirnrückenmarksentzündung (Kopfkrankheit, Bornaschen Krankheit) der Pferde. Erfolgreiche Behandlung mit Hexamethylentetramin (Urotropin). *Berliner Tierärztliche Wochenschrift* **40**, 705-711.
- Von Rheinbaben, F., L. Stitz & R. Rott (1985).** Influence of interferon on persistent infection caused by Borna disease virus in vitro. *Journal of General Virology* **66**, 2777-2780.
- Von Sind, J. B. (1767, 1781).** Der im Feld und auf der Reise geschwind heilende Pferdearzt, welcher einen gründlichen Unterricht von den gewöhnlichsten Krankheiten der Pferde im Feld und auf der Reise wie auch einen auserlesenen Vorrath der nützlichsten und durch die Erfahrung bewährtesten Heilungsmitteln eröffnet. Bey Heinrich Ludwig Bröner, Frankfurt und Leipzig 2. und 3. Auflage.
- Von Sprockhoff, H. (1954).** Untersuchungen über die Komplementbindungsreaktion bei der Bornaschen Krankheit. *Zentralblatt der Veterinärmedizin* **1**, 494-503.
- Vorlesungsskript Beilagen zur Vorlesung Virologie Version 2007/2008 für 2012.** Zürich.
- Votion, D. M., H. Amory, V. Demoulin, D. Desmecht, F. Rollin, E. Thiry, E. Baise, D. Cassart, C. Delguste, E. Piat, C. Sandersen & A. Linden (2004).** Atypische Myopathie. *IVIS-Berichte in der Veterinärmedizin*.
- Waelchli, R. O., F. Ehrensperger, A. Metzler & C. Winder (1985).** Borna disease in a sheep. *Veterinary Record* **117**, 499-500.
- Wagner, K. (1968).** Fluoreszenzserologischer Nachweis von Borna-Virus Antigen. Berlin und München, *Tierärztliche Wochenschrift* **81**, 395-396.
- Walker, M. P., I. Jordan, T. Briese, N. Fischer & W. I. Lipkin (2000).** Expression and characterization of the Borna disease virus polymerase. *Journal of Virology* **74**, 4425.
- Walther, F. (1899).** Gehirn-Rückenmarksentzündung der Pferde in der Amtshauptmannschaft Borna. Mitteilungen aus den Berichten der Bezirkstierärzte auf das Jahr 1899. *Bericht für das Veterinärwesen im Königreich Sachsen* **41**, 123-125.

- Walther, A. (1952).** Auffällige Sehstörungen bei Borna'scher Krankheit des Pferdes. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* **59**, 88.
- Waltrip, R. W., I. I., R. W. Buchanan, A. Summerfelt, A. Breier, W. T. J. R. Carpenter, N. L. Bryant, S. A. Rubin & K. M. Carbone (1995).** Borna disease virus and schizophrenia. *Psychiatry Research* **56**, 33-44.
- Waltrip, R. W., R. W. Buchanan, W. T. J. Carpenter, B. Kirkpatrick, A. Summerfelt, A. Breier, S. A. Rubin & K. M. Carbone (1997).** Borna disease virus antibodies and the deficit syndrome of schizophrenia. *Schizophrenia Research* **253-257**.
- Wassay, M., R. Diaz-Arrastia & R. Suss (2000).** St. Louis encephalitis: a review of 11 ases in a 1995 Dallas Tex, epidemic. *Archiv of Neurology* **57**, 114-118.
- Wehner, T., A. Ruppert, C. Herden, K. Frese, H. Becht & R. Rott (1997).** Detection of a novel Borna disease virus encoded 10 kDa protein in infected cells and tissues. *Journal of General Virology* **78**, 2459.
- Weigand, K. & A. Grabner (1997).** Equine protozoäre Myeloenzephalitis bei einem importierten Paint-Horse. *Pferdeheilkunde* **13**, 231-235.
- Weissenböck, H., N. Nowotny, P. Caplazi, J. Kolodziejek & F. Ehrensperger (1998).** Borna disease in a dog with lethal meningoencephalitis. *Journal of Clinical Microbiology* **36** (7), 2127-2130.
- Weissenböck, H., T. Bilzer, F. Ehrensperger, G. Gosztonyi, C. Herden, P. Staeheli, J. Hausmann & A. Pagenstecher (2002).** Equine borna disease in Japan. *Veterinary Record* **151** (23), author reply 712.
- Weissenböck, H., T. Bakonyi, K. Sekulin, F. Ehrensperger, R. J. Doneley, R. Durrwald, R. Hoop, K. Erdelyi, J. Gal, J. Kolodziejek & N. Nowotny (2009a).** Avian bornaviruses in psittacine birds from Europe and Australia with proventricular dilatation disease. *Emerging Infectious Disease*, 1453-1459.
- Weissenböck, H., K. Sekulin, T. Bakonyi, S. Höglér & N. Nowotny (2009b).** Novel avian bornavirus in a nonpsittacine species (Canary, *Serinus canaria*) with enteric ganglioneuritis and encephalitis. *Journal of Clinical Virology Nov* **83** (21), 11367-11371.
- Wensmann, J. J. (2012).** Borna disease Virus and its host. *Veterinary Sciences Tomorrow*, 1-28.
- Wenzel, C., A. C. Wöhr & J. Unshelm (2002).** Das Verhalten von Milchrindern unter dem Einfluss elektromagnetischer Felder. Schlütersche GmbH & Co KG Verlag und Druckerei, ISSN 0032-681 X. Aus dem Institut für Tierhygiene, Verhaltenskunde und Tierschutz der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität, München. *Praktischer Tierarzt* **83**, 260-267.
- Werner-Kreiss, N. (2006).** Untersuchungen zur Expression von Strukturproteinen des Virus der Borna'schen Krankheit an intrazerebral infizierten Lewis-Ratten. Veterinär Dissertation Hannover.
- Werner-Kreiss, N, W. Garten, J. A. Richt, D. Porombka, D. Algermissen, S. Herzog, W. Baumgärtner & C. Herden (2008).** Restricted expression of Borna disease virus glycoprotein in brains of experimentally infected Lewis rats. *Neuropathology and Applied Neurobiology*.

- WHO collaborating Centre for Research and Training in Veterinary Epidemiology and Management (1993).** Report of the WHO/IZSTE Consultation on Recent Developments in Rift Valley Fever (with the participation of FAO and OIE) **128**, 1-23. Civitella del Tronto, Italy, 14-15. WHO/CDS/VPH.
- Wiesner, E. & R. Ribbeck (1991).** Wörterbuch der Veterinärmedizin, dritte, neu bearbeitete Auflage a-k, *Gustav Fischer Verlag*, Jena, Stuttgart 218-219.
- Wikipedia (2015).** Tollwut. <https://wikipedia.org/wiki/Tollwut>. Gesehen 02.12.2015.
- Wille, S. (2010).** Fremdgenexpression und Transkriptionsregulation des Borna Disease Virus. Foreign gene expression and transcriptional regulation of Borna Disease Virus. *Dissertation Biologie Freiburg*.
- Wilson, D. (1997).** Equine Herpes Virus-1 Myeloencephalopathie. *Veterinary Clinics of North America* **13**, 53-71.
- Wintzer, H. J. (1999).** Krankheiten des Pferdes: Ein Leitfaden für Studium und Praxis. *Parey Buchverlag im Blackwell Wissenschafts-Verlag GmbH*, Berlin 546-552
- Wörz, J. J. (1858).** Die halb-acute Gehirn-Entzündung oder Kopf-Krankheit der Pferde. *Ebner & Seubert*, Stuttgart.
- Wolff, T., R. Pfleger, T. Wehner, J. Reinhardt & J. A. Richt (2000).** A short leucine-rich sequence in the Borna disease virus p10 mediates association with the viral phospho- and nucleoprotein. *Journal of General Virology* **81**, 939.
- Wolff, T., G. Heins, G. Pauli, R. Burger & R. Kurth (2006).** Failure to detect Borna disease virus antigen and RNA in human blood. *Journal of Clinical Virology* **36** (4), 309–311.
- Wood, J. L. (1992).** Vaccination of mares against equine herpesvirus-1. *Veterinary Record* **130** (10), 211-212.
- Yamashita, A., R. Kamata, N. Kawagishi, H. Nakanishi, H. Suzuki, T. Sugiura & K. Waku (2005).** Roles of C-terminal processing, and involvement in transacylation reaction of human group IVC phospholipase A2 (cLA2gamma). *Journal of Biochemistry* **137** (5), 557-567.
- Yamaguchi, K., T. Sawada, T. Naraki, R. Igata-Yi, H. Shiraki, Y. Horii, T. Ishii, K. Ideda, N. Asou, H. Okabe, M. Mochizuki, K. Takahashi, S. Yamada, K. Kubo, S. Yashiki, R. W. Waltrip & K. M. Carbone (1999).** Detection of Borna disease virus-reactive antibodies from patients with psychiatric disorders and from horses by electrochemiluminescence immunoassay. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* **6**, 696-700.
- Yesilbag K., S. Herzog, E. Kennermane, P. Tuncer, S. Schmid, G. Kaya & H. J. Thiel (2012).** Serological evidence for infections with Borna disease virus in Turkey. *Berliner und Münchener tierärztliche Wochenschrift* **125**, 452-455.
- Yilmaz, H., C. R. Helps, N. Turan, A. Uysal & D. A. Harbour (2002).** Detection of antibodies to Borna disease virus (BDV) in Turkish horse sera using recombinant p40. Brief report. *Archives of Virology* **147** (2), 429-435.
- Zanger, R. (1863).** Die Hirnentzündung des Pferdes. *Archiv für Thierheilkunde* **23**, 278-279.

- Zimmermann, W., H. Breter, M. Rudolph & H. Ludwig (1994a).** Borna disease virus: immunoelectron microscopic characterization of cell-free virus and further information about the genome. *Journal of Virology* **68**, 6755-6758.
- Zimmermann, W., R. Dürrwald & H. Ludwig (1994b).** Detection of BDV RNA in naturally infected animals by a nested polymerase chain reaction. *Journal Virology Methods* **46** (2), 133-143.
- Zierer, G. K. (1939).** Untersuchung zur Frage der Übertragbarkeit der Bornaschen Krankheit durch Stechfliegen und Pferdebremsen. Inaugural-Dissertation (Dr. med. vet.), München, Ludwig-Maximilians-Universität.
- Zwick, W. & O. Seifried (1925).** Übertragbarkeit der seuchenhaften Gehirn-Rückenmarksentzündung des Pferdes (Bornaschen Krankheit) auf kleine Versuchstiere (Kaninchen). *Berliner Tierärztliche Wochenschrift* **41**, 129-132.
- Zwick, W., O. Seifried & J. Witte (1927).** Experimentelle Untersuchungen über die seuchenhafte Gehirn- und Rückenmarksentzündung der Pferde (Bornasche Krankheit). *Zeitschrift der Infektionskrankheiten der Haustiere* **30**, 42-136.
- Zwick, W., J. Witte & F. Bert (1932).** Über das Vorkommen des Virus der Bornaschen Krankheit im Harn, im Blut und im Liquor cerebrospinalis. *Berliner Tierärztliche Wochenschrift* **48**, 336-338.
- Zwick, W. (1939).** Bornasche Krankheit und Enzephalomyelitis der Tiere. Edited by E. Gildenmeister, E. Haagen & O. Waldmann. Jena: Fischer. *Handbuch der Viruskrankheiten*, 254-354.

Quellen aus dem Internet:

- Jp54, März 2016. Auch für Menschen gefährlich. <http://www.bargteheideaktuell.de>
- http://www.biomed-austria.at/fachartikel/borna_S07.pdf (gesehen 12.06.2016)
- <http://www.gesundheitsstadt-berlin.de/neues-bornavirus-springt-von-tier-auf-mensch-6808/> (gesehen 12.12.2015)
- https://en.wikipedia.org/wiki/Mammalian_1_bornavirus (gesehen 01.03. 2016)
- [http://www.fli.de/de/presse/pressemitteilung/presse-einzelansicht/?tx\[news\]=40&cHash=d80ec1d35694c4dd8ed95f7ebad2d754](http://www.fli.de/de/presse/pressemitteilung/presse-einzelansicht/?tx[news]=40&cHash=d80ec1d35694c4dd8ed95f7ebad2d754) (gesehen 12.12.2015)
- http://de.wikipedia.org/wiki/Herpesvirusinfektion_des_Pferdes (gesehen 07.05.2009)
- <https://de.wikipedia.org/wiki/Listeriose> (gesehen 15.11.2015)
- <https://de.wikipedia.org/wiki/Scrapie> (gesehen 15.11.2015)
- <https://de.wikipedia.org/wiki/Tollwut> (gesehen 08.07.2016)
- <http://www.cavallo.de/100-krankheiten-das-grosse-cavallo-symptomlexikon.283731.233219.htm#1> (gesehen 01.12.2015)

<http://www.tierwelt.ch/?rub=4498&id=38537> (gesehen am 07.08.2015)

<http://www.patent-de.com> (gesehen am 12.03.2008)

http://www.papageienzeit.de/1opisthotonus1_450_486.jpg (gesehen am 07.08.2015)

Sustainability.formas.se/en/Issues/Issue-4-November-2011/Content/Articles/Find-staggering-disease-in-cats/

http://www.apotheken-umschau.de/Infektion/Tollwut-Diagnose-176696_4.html (gesehen am 08.07.2016)

13 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Modifiziert aus: Bode 1999 (Computerstimulation in 1997 von dem Magazin „Der Stern“)

Das Modell basiert auf den bisher bekannten Viruseigenschaften. BDV ist ein behülltes sphärisches Partikel mit einem Durchmesser von 100-130 nm. Das Glykoprotein G=lila ist in Form von Spikes in die Hüllmembran integriert (Kohno et al. 1999) und überragt das Matrixprotein M=blau. Das N-Protein p40=grün umschließt mit dem P-Protein=weiß im helikalen Nukleokapsid die virale RNA. Das Phosphoprotein p24=weiß und die RNA-abhängige Polymerase L=gelb sind an das Nukleokapsid assoziiert. Zusammen bilden diese Bestandteile den RNP-Komplex (Prerez et al. 2003).

Abb. 2: Taxonomische Stellung der Borna-Viren (modifiziert aus Andrew 2011)

Abb. 3: Genomkarte des BDV (Billich 2002)

Abb.4: Transkriptionsstart (S1-S3) und Stopp (T1-T4). Der vergrößerte Bereich zeigt die Position zwischen den Transkriptionseinheiten für die regulatorischen Elemente. In allen bekannten ABV-Stämmen liegt die S2 Stelle unmittelbar hinter des ORFs für N. Auch fehlt eine regulatorische „out of frame ORF“ oberhalb der X-codierten Region (Rinder et al. 2009).

Abb. 5: Die Feldspitzmaus wurde von Forschern der Vetmeduni Vienna als Überträger des Borna-Virus identifiziert (Bild: Werner Korschinsky, tierwelt.ch)

Abb. 6: 7jähriger Wallach mit BDV zeigt typisches „Pfeifenrauchen“. Das Heu wird nicht zu Ende gekaut und abgeschluckt sondern hängt teilweise aus der Maulspalte heraus (Richt et al. 2000)

Abb. 7: Zweijährige Stute mit abnormer Körperhaltung und Lähmung des Gesichtsnervs (nervus facialis) (Richt et al. 2000)

Abb. 8: 17jähriger Welsh-Ponyhengst mit neurogenem Schiefhals und zwanghaften Kreisbewegungen (Richt et al. 2000)

Abb. 9: Schaf mit BD im Endstadium der Erkrankung (Hanns Ludwig aus Wensmann 2012)

Abb. 10: Kopfschiefhaltung als neurologisches Symptom bei einem ABV-positiv getesteten Nymphensittich (www.papageienzeit.de)

Abb. 11: Katze mit „Staggering disease“. Sie ist hochgradig ataktisch und fällt ohne Unterstützung auf die Seite (Foto: Jonas J. Wensman aus Sustainability.formas.se)

Abb. 12: (Foto: picture alliance/dpa) Bunthörnchen sind die Überträger des Virus „Variegated Borna-Virus-1“ (VSBV-1) (Kersten 2015)

Abb. 13: Wissenschaftler diskutieren eine mögliche Beteiligung des Virus bei psychiatrischen Erkrankungen (Depression) (Deutsches Ärzteblatt 2007, 104 (20) Foto: Fotalia/Kwest)

Abb. 14: Tollwut ist eine bei vielen Tierarten und dem Menschen tödlich verlaufende Viruskrankheit (Viehseuche de.academic.ru/dic.nsf/dewiki/1463440 Tollwut)

Abb. 15: gestörte Körperhaltung (und Gangstörung) bei einem an Scrapie erkrankten Schaf (De.wikipedia.org scrapie)

Abb. 16: Ein Pferd mit Tetanus bei Ankunft in der Klinik, breitbeinige Stellung (Foto: Gerhards, cavallo.de)

Abb. 17: Kopfschiefhaltung bei einem Schaf mit Listeriose (Foto L. Mahin, aus de.wikipedia.org)

Abb. 18: (A) unphysiologische Stellung der Hinterbeine einer BDV-infizierten MRL-Maus mit frühen Anzeichen einer neurologischen Erkrankung;

(B) physiologische Stellung der Hintergliedmaßen des gesunden Wurfgeschwisters (Hallensleben et al. 1998)

Abb. 19: Kerneinschlusskörperchen in großen polymorphen Ganglienzellen des Ammonshorns bei Bornascher Krankheit des Pferdes. Färbung nach Lentz; Ölimmersion (aus Nieberle und Cohrs 1970)

Abb. 20: Indirekter Immunfluoreszenztest vom Pferdeserum mit Madin-Darby-Hundenierenzellen (MDCK, Madin-Darby canine kidney) A) BDV-positives Serum inkubiert mit nicht infizierten MDCK-Zellen B) BDV-positives Serum inkubiert mit BDV-infizierten MDCK-Zellen (Sellon und Long 2007)

14 Danksagung

Ich danke den hilfsbereiten Menschen Prof. Dr. Osterrieder, Dr. Bianca Schwarz, Nadja Frey, Cathrin Diwo, Martin Elzer, Christian Rast, Thyl Wüstenberg, Christel Schmedt, den Stallbesitzern und vertrauensvollen PferdebesitzerInnen, meiner Mama Burgel und meiner Schwester Susen für ihren unermüdlichen Zuspruch und den vielen lieben Menschen und Tieren, mit denen ich tagtäglich zu tun habe.

Mein Dank geht an die Tierklinik für Pferde in Altforweiler für die Unterstützung.

Auch danke ich den praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten, die mit mir kritisch über dieses Thema diskutiert haben. Aufgrund unterschiedlicher Lehrmeinungen, Erfahrungen und Auffassungen kommen wir nicht immer zu einer Übereinstimmung, dennoch verfolgen wir mit Fähigkeit, Wissen, Fertigkeit und bestem Gewissen das Ziel, auf einem hohen Niveau eine optimale Versorgung der Tiere zu gewährleisten. Durch Fort- und Weiterbildung tragen wir dem ständigen Fortschritt der Medizin Rechnung und praktizieren einen kompetenten, zielgerichteten und wirksamen Tierschutz.

Danke an Brass Machine, Ear Candy, Majkallica und alle Mitmusiker, mit denen ich die Ehre habe, die Bühne zu teilen.

Ich danke meinem Mann Mark Wetzels, der mir mit Ideen, Intelligenz, Humor und tatkräftiger Unterstützung immer die Kraft gibt, das tun zu können, was ich vorhaben zu tun.

15 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Ich versichere, dass ich ausschließlich die angegebenen Quellen und Hilfen in Anspruch genommen habe.

10.02.2017

Riegelsberg, Datum

Majka Kiefer

Unterschrift