

Empfehlung der ZKBS zur Risikobewertung des *Orthobornavirus bornaense* als Spender- und Empfängerorganismus gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV

Allgemeines

Das *Orthobornavirus bornaense* (früher Mammalian 1 orthobornavirus, Borna disease virus, BoDV) ist ein umhülltes Virus der Familie *Bornaviridae* (Gattung *Orthobornavirus*), das ein nicht segmentiertes RNA-Genom negativer Polarität besitzt. Basierend auf der Ähnlichkeit der Genomsequenzen werden zwei Subtypen unterschieden, wobei Feldisolate bisher fast ausschließlich dem Subtyp 1 (BoDV-1) zuzuordnen sind [1].

Im Jahr 2010 konnte gezeigt werden, dass mehrere cDNA-Kopien von Genen BoDV-ähnlicher Viren in das Genom des Menschen und einer Vielzahl anderer Säugetiere sowie in das von Reptilien, Fischen, Spinnen und Insekten integriert sind [2, 3]. Im Fall des Menschen liegen sieben Kopien des Nukleoprotein (N)-Gens und eine Kopie des Glykoprotein (G)-Gens als alleinständige oder Fusionsgene vor. Mindestens zwei dieser sogenannten *endogenous borna-like elements* (EBL) werden im Menschen als funktionale Proteine exprimiert (hsEBLN-1 und hsEBLN-2) [4]. Beide Proteine weisen eine 41 %ige Sequenzidentität zu BoDV N auf [2]. Ihre Funktion ist zurzeit unklar. Es wurde nachgewiesen, dass sie mit verschiedenen zellulären Proteinen direkt interagieren sowie die Expression weiterer Proteine beeinflussen. Aufgrund dessen wird vermutet, dass hsEBLN-1 eine pro-tumorale und hsEBLN-2 eine anti-tumorale Wirkung hat [5]. Darüber hinaus werden von den humanen EBL regulatorische, nicht-kodierende RNA-Moleküle (piRNA oder lncRNA) transkribiert [4].

Bei Infektionsversuchen in humanen und caninen Zellkulturen und der Maus konnte gezeigt werden, dass auch Gene von BoDV ungerichtet in das Genom der Wirtszelle integrieren können. Dies wird durch die persistente, nicht-lytische Replikation des Virus im Zellkern der Wirtszelle ermöglicht und im Menschen wahrscheinlich durch die Reverse Transkriptase des endogenen Retrotransposons *long interspersed nuclear element 1* (LINE-1) vermittelt [2, 3]. Obwohl die Integrationseffizienz geringer ist als bei Retroviren [3], ist eine Insertionsmutagenese bei Infektion mit BoDV daher prinzipiell nicht auszuschließen.

BoDV ist der Erreger der sogenannten Bornaschen Krankheit bei Pferden und Schafen. Diese bereits im 17. Jahrhundert beschriebene Krankheit trat bisher ausschließlich in Teilen Deutschlands, überwiegend der südlichen und östlichen Bundesländer, Teilen Österreichs und der Schweiz sowie in Liechtenstein auf [6]. Daneben wurden auch in tierischen und menschlichen Proben aus anderen Regionen virale RNA und mit BoDV reaktive Antikörper nachgewiesen. Eine globale Verteilung wird von verschiedenen Arbeitsgruppen postuliert [1]. Neben Pferden und Schafen können sich u. a. auch Esel, Rinder, Lamas, Alpakas, Ziegen, Hunde, Katzen, Kaninchen, Feldspitzmäuse, Rötelmäuse und der Mensch mit BoDV infizieren. Außer in Pferden und Schafen ist die Inzidenz von Infektionen jedoch sehr niedrig. Experimentell können zudem Affen, Hühner und verschiedene Nagetiere intranasal, intrakraniell, intramuskulär, intradermal, subkutan sowie mit geringer Effizienz intravenös infiziert werden [7]. Der einzig bislang gesicherte Reservoirwirt ist die Feldspitzmaus

(*Crocidura leucodon*), die asymptomatisch und persistent infiziert wird [8, 9]. Daneben wird auch eine Rolle der Rötelmaus (*Myodes glareolus*) als Reservoir diskutiert [6, 7]. In der Feldspitzmaus kann das Virus viele verschiedene Gewebetypen infizieren [10]. In anderen Wirten ist es für gewöhnlich neurotrop, repliziert zunächst innerhalb der Neuronen an der Eintrittsstelle und verbreitet sich anschließend entlang der Nervenbahnen bis ins Gehirn. Eine natürliche BoDV-Infektion erfolgt daher vermutlich über die olfaktorische Route [6]. Der zelluläre Rezeptor ist bislang unbekannt [3]. Eine direkte Übertragung des Virus zwischen Nutztieren oder zwischen Nutztieren und dem Menschen ist bisher nicht beschrieben. Auch ist nicht klar, ob die genannten Tiere infektiöse Viruspartikel abgeben. So wurden in den Körperflüssigkeiten symptomatischer Pferde nur selten Viruspartikel nachgewiesen [7]. Im Gegensatz hierzu wird vermutet, dass die Feldspitzmaus das Virus über den Urin, Speichel und Fäzes abgeben kann und diese somit als Infektionsquelle dienen. Auch experimentell infizierte Hausmäuse und Ratten können das Virus auf andere Versuchstiere der gleichen Spezies übertragen. Bei Ratten erfolgt dies horizontal über den Urin, bei Hausmäusen jedoch vertikal an die Nachkommen [7].

In Untersuchungen zur Prävalenz von Antikörpern waren 12 % der getesteten Pferde in deutschen Endemiegebieten (südliche und östliche Bundesländer) seropositiv. Außerhalb dieser Gebiete betrug die Seroprävalenz allerdings ebenfalls 12 % [11]. Aufgrund einer möglichen Kreuzreaktivität der Antikörper lässt sich hinsichtlich der Inzidenz von Infektionen jedoch keine Aussage treffen. Darüber hinaus konnten in einer anderen Studie bei nur 30 – 40 % der nachweislich infizierten Tiere Antikörper detektiert werden. Bei 20 % der seropositiven Pferde sowie bei weniger als 40 % der seropositiven Schafe tritt eine symptomatische Erkrankung auf [7]. Insgesamt sind dies jeweils weniger als 100 Fälle jährlich im Endemiegebiet [1, 7]. Im Gegensatz zu anderen Wirten sind Feldspitzmäuse häufig seropositiv (zehn bis 67 % der am jeweiligen Ort untersuchten Feldspitzmäuse im BoDV-Endemiegebiet) [8, 9, 12–20].

In Pferden beträgt die Inkubationszeit des Virus vier Wochen bis drei Monate. Danach treten zunächst unspezifische Symptome wie Fieber, Appetitlosigkeit und Depression ein, denen Bewegungsstörungen, Lähmungen und eine akute Enzephalitis folgen. 80 % der erkrankten Pferde versterben schließlich 1 – 4 Wochen nach Auftreten der Symptome. Bei den nicht tödlichen Infektionen kommt es darüber hinaus oftmals zu bleibenden Verhaltensstörungen und/oder einem Erblinden [6, 7]. Die Symptome sind dabei wahrscheinlich nicht auf das Virus selbst, sondern auf die Reaktion des Immunsystems und damit verbundenen Gehirnschäden zurückzuführen [21]. Neben akuten Verläufen entwickelt sich in 10 % der Fälle eine chronische Infektion mit wiederkehrenden Symptomen. Schafe zeigen eine ähnliche Symptomatik bei einer Letalitätsrate von 50 % nach symptomatischer Infektion [6, 7][6, 7].

Beim Menschen wurde eine BoDV-Infektion zunächst mit verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen, wie z. B. Schizophrenie oder Depression, assoziiert. Eine Bestätigung dieses Zusammenhangs steht jedoch aufgrund unterschiedlicher Untersuchungsergebnisse aus [22, 23]. Seit 2018 wurde zudem von insgesamt knapp 50 (Stand Ende 2023), durch BoDV-1 ausgelösten Meningoenzephalitiden in Deutschland in den letzten 30 Jahren berichtet, die zum Großteil tödlich verliefen [12, 15–20]. Die drei beschriebenen überlebenden Patienten sind erblindet, auf stationäre Pflege angewiesen oder leiden unter schweren kognitiven und psychischen Einschränkungen [15, 18, 24]. Die Infektionen traten nach Organtransplantationen (drei Patienten, denen eine Niere oder die Leber desselben Spenders transplantiert worden waren) oder ohne bekannten äußeren Anlass auf. Ein Teil der Infektionen wurde bei der retrospektiven Untersuchung von Proben tödlich verlaufener Enzephalitiden unklarer Ursache entdeckt. Für die Mehrzahl der Erkrankten sind keine vorherigen Einschränkungen des Immunsystems bekannt [25].

Symptome humaner Infektionen sind Fieber, Kopfschmerzen, kognitive Einschränkungen und sich verschlechternde neurologische Symptome wie unsicherer Gang, Krämpfe, Gedächtnislücken und Koma, die meist bis zum Tod führen [17]. Außerdem können Symptome des Guillain-Barré-Syndroms auftreten [26].

Um zu untersuchen, wie groß das humanpathogene Potenzial des BoDV-1 ist, wurden umfangreiche serologische Untersuchungen durchgeführt. Bei einer Analyse von 1109 Serumproben von Veterinärmedizinern und Blutspendern fiel eine Probe eines Veterinärmediziners positiv aus. Der Veterinärmediziner hatte im Fragebogen angegeben, Gelenkschmerzen zu haben [27], jedoch keine weiteren Symptome einer Erkrankung genannt. Ein weiteres *follow-up* war nicht möglich, da der Fragebogen anonym ausgefüllt worden war. In einer weiteren Studie wurden 216 Serumproben von Blutspendern und 280 Serumproben von Transplantatempfängern aus dem Endemiegebiet negativ auf Antikörper gegen BoDV-1 getestet. In der gleichen Studie mit 288 Serum- und Plasmaproben von Encephalitis-Patienten aus dem Endemiegebiet mit Verdacht auf eine Infektion mit dem *Orthoflavivirus encephalitis* (Tick-borne encephalitis virus) war eine Probe positiv. Anschließend wurde BoDV-1-RNA in der Cerebrospinalflüssigkeit des Patienten nachgewiesen [28]. Alle Serumproben von Bewohnern eines Dorfes, in dem zuvor voneinander unabhängig zwei BoDV-1-Fälle aufgetreten waren, waren negativ (43 % der Dorfbewohner waren untersucht worden) [12]. Tests auf Antikörper gegen BoDV-1 in Serumproben und Proben der Cerebrospinalflüssigkeit fallen häufig jedoch erst spät im klinischen Verlauf der Erkrankung positiv aus [17]. Bornavirus-RNA wurde nur bei Meningoenzephalitis-Patienten und bei diesen nur im Hirngewebe, im peripheren Nervengewebe und in der Cerebrospinalflüssigkeit nachgewiesen. Serumproben fielen negativ aus [17].

Außer in Einzelfällen sind somit Antikörper gegen BoDV-1 oder BoDV-1-RNA nur in Patienten mit Meningoenzephalitis nachweisbar. Eine mögliche Erklärung ist, dass im Menschen milde BoDV-1-Infektionen, die asymptomatisch oder subklinisch verlaufen, äußerst selten sind. Eine andere Erklärung ist, dass milde Erkrankungen zwar vorkommen, jedoch nicht über Seroprävalenzuntersuchungen nachweisbar sind, da mit den verfügbaren Methoden Antikörper gegen BoDV-1 erst spät im klinischen Verlauf detektiert werden (im Median 32 Tage nach der Hospitalisierung [29]).

Der Übertragungsweg des Virus ist außer in den Fällen der Transplantatempfänger unbekannt. Haushaltsmitglieder der Patienten mit BoDV-1-Infektionen bzw. Personen mit Kontakt zu BoDV-1-infizierten Nutztieren waren mit Ausnahme der positiven Probe des Veterinärmediziners, bei dem die Quelle der Infektion unklar ist, immer asymptomatisch und seronegativ, so dass nicht von einer Mensch-zu-Mensch-Übertragung bzw. einer Übertragung von Nutztieren zum Menschen auszugehen ist [20, 29–31]. Risikofaktoren für eine BoDV-1-Infektion sind das Leben in ländlichen Umgebungen oder am Stadtrand [17, 32]. Angenommen wird, dass die Ansteckung durch den Kontakt mit Ausscheidungen von infizierten Feldspitzmäusen erfolgt, indem das Virus nach Aufnahme über die Atemwege zunächst den Riechnerv infiziert und sich dann ins Gehirn ausbreitet [30, 33]. Obwohl in deutschen Forschungs- und Diagnostiklaboren seit Jahrzehnten mit BoDV-1 umgegangen wird, sind bisher keine Labor-assoziierten Infektionen beschrieben. Auch dokumentierte Laborunfälle wie Nadelstich- oder Schnittverletzungen beim Umgang mit BoDV-1-kontaminiertem Probenmaterial oder die Exposition der Haut mit Cerebrospinalflüssigkeit eines BoDV-1-Infizierten führten nicht zur Serokonversion oder Erkrankung des Laborpersonals [34].

Gegenwärtig gibt es weder einen zugelassenen Impfstoff noch eine gesicherte Therapie mit antiviralen Wirkstoffen gegen BoDV. Ribavirin und Favipiravir erwiesen sich in Zellkultur und im Tierversuch als wirksam gegen Bornaviren einschl. BoDV-1 [35–37] und wurden auch in der Therapie von BoDV-1-Infektionen eingesetzt, konnten jedoch den Tod der Patienten oder das Eintreten schwerwiegender Spätfolgen nicht verhindern [24, 30]. In den 1920er Jahren

wurde in Deutschland ein Totimpfstoff für Pferde und Schafe entwickelt, der ab dem Jahr 1947 durch verschiedene attenuierte Lebendimpfstoffe ersetzt wurde. Attenuierte Lebendimpfstoffe wurden in Westdeutschland bis 1978 und in Ostdeutschland bis 1992 eingesetzt. Die Wirksamkeit dieser Impfstoffe wurde allerdings nie belegt. Im Jahr 1992 lief die Zulassung für den letzten Impfstoff aus. Zu einer erhöhten Inzidenz der Bornaschen Krankheit ist es seitdem nicht gekommen [1].

Die Meldepflicht für Bornavirusinfektionen bei Tieren wurde 2011 abgeschafft. Seit 2020 sind Bornavirusinfektionen von Tieren und Menschen jedoch wieder meldepflichtig (Verordnung über meldepflichtige Tierkrankheiten bzw. § 7 Infektionsschutzgesetz).

Bisher ist BoDV als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

In den „Technischen Regeln für Biologische Arbeitsstoffe 462: Einstufung von Viren“ ist BoDV ebenfalls der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Empfehlung

Nach § 5 Absatz 1 GenTSV i. V. m. den Kriterien im Anlage 1 GenTSV wird das *Orthobornavirus bornaense* als Spender- und Empfängerorganismus für gentechnische Arbeiten weiterhin der **Risikogruppe 2** zugeordnet.

Kleinsäuger, die mit BoDV infiziert sind, sind zur Vermeidung einer aerogenen Übertragung des Virus stets in *individually ventilated cages* (IVCs) zu halten. Zudem sind zum Umsetzen der Versuchstiere Käfigwechselstationen zu verwenden.

Begründung

Nach derzeitigem Kenntnisstand kann BoDV auch im Menschen in seltenen Fällen schwere Enzephalitiden verursachen, die auch bei Immunkompetenten zum Tod führen können. Über die Letalitätssrate beim Menschen kann im Moment keine gesicherte Aussage getroffen werden, da es nicht auszuschließen ist, dass es unerkannte asymptomatische bzw. subklinische Infektionen gibt. Zudem ist der genaue Übertragungsweg auf den Menschen bisher unbekannt, wobei es Hinweise gibt, dass die Infektion über die olfaktorische Route erfolgt. Nach bisherigem Wissensstand erfolgt keine Mensch-zu-Mensch-Infektion. Langjährige Erfahrung im Umgang mit BoDV in Laboren zeigen, dass die derzeit angewendeten Sicherheitsmaßnahmen der Stufe 2 dem Risiko einer BoDV-Infektion ausreichend entgegenwirken.

Literatur

1. **Dürwald R, Kolodziejek J, Muluneh A, Herzog S, Nowotny N** (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 Infect* **8**(3):917–29.
2. **Horie M, Honda T, Suzuki Y, Kobayashi Y, Daito T, Oshida T, Ikuta K, Jern P, Gojobori T, Coffin JM, Tomonaga K** (2010). Endogenous non-retroviral RNA virus elements in mammalian genomes. *Nature* **463**(7277):84–7.
3. **Horie M, Kobayashi Y, Suzuki Y, Tomonaga K** (2013). Comprehensive analysis of endogenous bornavirus-like elements in eukaryote genomes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **368**(1626):20120499.
4. **Horie M** (2017). The biological significance of bornavirus-derived genes in mammals. *Curr Opin Virol* **25**:1–6.

5. **Honda T** (2017). Potential Links between Hepadnavirus and Bornavirus Sequences in the Host Genome and Cancer. *Front Microbiol* **8**:2537.
6. **Tizard I, Ball J, Stoica G, Payne S** (2016). The pathogenesis of bornaviral diseases in mammals. *Anim Health Res Rev* **17**(2):92–109.
7. **Kinnunen PM, Palva A, Vaheri A, Vapalahti O** (2013). Epidemiology and host spectrum of Borna disease virus infections. *J Gen Virol* **94**(Pt 2):247–62.
8. **Nobach D, Bourg M, Herzog S, Lange-Herbst H, Encarnação JA, Eickmann M, Herden C** (2015). Shedding of Infectious Borna Disease Virus-1 in Living Bicolored White-Toothed Shrews. *PLoS One* **10**(8):e0137018.
9. **Dürwald R, Kolodziejek J, Weissenböck H, Nowotny N** (2014). The bicolored white-toothed shrew *Crocidura leucodon* (HERMANN 1780) is an indigenous host of mammalian Borna disease virus. *PLoS One* **9**(4):e93659.
10. **Puorger ME, Hilbe M, Müller J-P, Kolodziejek J, Nowotny N, Zlinszky K, Ehrensperger F** (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. *Vet Pathol* **47**(2):236–44.
11. **Staeheli P, Sauder C, Hausmann J, Ehrensperger F, Schwemmler M** (2000). Epidemiology of Borna disease virus. *J Gen Virol* **81**(Pt 9):2123–35.
12. **Böhmer MM, Haring VC, Schmidt B, Saller FS, Coyer L, Chitimia-Dobler L, Dobler G, Tappe D, Bonakdar A, Ebinger A, Knoll G, Eidenschink L, Rohrhofer A, Niller HH, Katz K, Beer M, Ulrich RG, Rubbenstroth D, Bauswein M**. One Health in Action: Investigation of the First Detected Local Cluster of Fatal Borna Disease Virus 1 (BoDV-1) Encephalitis, Germany 2022. SSRN Preprint. doi:10.2139/ssrn.4584078.
13. **Bourg M, Herzog S, Encarnação JA, Nobach D, Lange-Herbst H, Eickmann M, Herden C** (2013). Bicolored white-toothed shrews as reservoir for borna disease virus, Bavaria, Germany. *Emerg Infect Dis* **19**(12):2064–6.
14. **Weissenböck H, Bagó Z, Kolodziejek J, Hager B, Palmethofer G, Dürwald R, Nowotny N** (2017). Infections of horses and shrews with Bornaviruses in Upper Austria: a novel endemic area of Borna disease. *Emerg Microbes Infect* **6**(6):e52.
15. **Schlottau K, Forth L, Angstwurm K, Höper D, Zecher D, Liesche F, Hoffmann B, Kegel V, Seehofer D, Platen S, Salzberger B, Liebert UG, Niller H-H, Schmidt B, Matiasek K, Riemenschneider MJ, Brochhausen C, Banas B, Renders L, Moog P, Wunderlich S, Seifert CL, Barreiros A, Rahmel A, Weiss J, Tappe D, Herden C, Schmidt-Chanasit J, Schwemmler M, Rubbenstroth D, Schlegel J, Pietsch C, Hoffmann D, Jantsch J, Beer M** (2018). Fatal Encephalitic Borna Disease Virus 1 in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med* **379**(14):1377–9.
16. **Korn K, Coras R, Bobinger T, Herzog SM, Lücking H, Stöhr R, Huttner HB, Hartmann A, Ensser A** (2018). Fatal Encephalitis Associated with Borna Disease Virus 1. *N Engl J Med* **379**(14):1375–7.
17. **Niller HH, Angstwurm K, Rubbenstroth D, Schlottau K, Ebinger A, Giese S, Wunderlich S, Banas B, Forth LF, Hoffmann D, Höper D, Schwemmler M, Tappe D, Schmidt-Chanasit J, Nobach D, Herden C, Brochhausen C, Velez-Char N, Mamilos A, Utpatel K, Evert M, Zoubaa S, Riemenschneider MJ, Ruf V, Herms J, Rieder G, Errath M, Matiasek K, Schlegel J, Liesche-Starnecker F, Neumann B, Fuchs K, Linker RA, Salzberger B, Freilinger T, Gartner L, Wenzel JJ, Reischl U, Jilg W, Gessner A, Jantsch J, Beer M, Schmidt B** (2020). Zoonotic spillover infections with Borna disease virus 1 leading to fatal human encephalitis, 1999-2019: an epidemiological investigation. *Lancet Infect Dis* **20**(4):467–77.
18. **Frank C, Wickel J, Brämer D, Matschke J, Ibe R, Gazivoda C, Günther A, Hartmann C, Rehn K, Cadar D, Mayer TE, Pörtner K, Wilking H, Schmidt-Chanasit J, Tappe D** (2022). Human Borna disease virus 1 (BoDV-1) encephalitis cases in the north and east of Germany. *Emerg Microbes Infect* **11**(1):6–13.
19. **Eisermann P, Rubbenstroth D, Cadar D, Thomé-Bolduan C, Eggert P, Schlaphof A, Leyboldt F, Stangel M, Fortwängler T, Hoffmann F, Osterman A, Zange S, Niller H-H, Angstwurm K,**

- Pörtner K, Frank C, Wilking H, Beer M, Schmidt-Chanasit J, Tappe D** (2021). Active Case Finding of Current Bornavirus Infections in Human Encephalitis Cases of Unknown Etiology, Germany, 2018-2020. *Emerg Infect Dis* **27**(5):1371–9.
20. **Tappe D, Pörtner K, Frank C, Wilking H, Ebinger A, Herden C, Schulze C, Muntau B, Eggert P, Allartz P, Schuldt G, Schmidt-Chanasit J, Beer M, Rubbenstroth D** (2021). Investigation of fatal human Borna disease virus 1 encephalitis outside the previously known area for human cases, Brandenburg, Germany - a case report. *BMC Infect Dis* **21**(1):787.
 21. **Staheli P** (2002). Bornaviruses. *Virus Res* **82**(1-2):55–9.
 22. **Schwemmler M** (2001). Borna disease virus infection in psychiatric patients: are we on the right track? *Lancet Infect Dis* **1**(1):46–52.
 23. **Lipkin WI, Briese T, Hornig M** (2011). Borna disease virus - fact and fantasy. *Virus Res* **162**(1-2):162–72.
 24. **Meyer T, Tappe D, Hasan D, Rust M, Schulz JB, Schiefer J, Tauber SC** (2022). „Borna disease virus 1“(BoDV-1)-Enzephalitis eines 18-Jährigen außerhalb des bisher bekannten Endemiegebietes. *DG Neurologie* **5**(4):300–4.
 25. **Pörtner K, Frank C, Schmidt-Chanasit J, Beer M, Rubbenstroth D, Tappe D** (2019). Hohe Letalität durch fulminante Meningoenzephalitiden. *Dtsch Arztebl* **116**(50):A2350-A2354.
 26. **Coras R, Korn K, Kuerten S, Huttner HB, Ensser A** (2019). Severe bornavirus-encephalitis presenting as Guillain-Barré-syndrome. *Acta Neuropathol* **137**(6):1017–9.
 27. **Tappe D, Frank C, Offergeld R, Wagner-Wiening C, Stark K, Rubbenstroth D, Giese S, Lattwein E, Schwemmler M, Beer M, Schmidt-Chanasit J, Wilking H** (2019). Low prevalence of Borna disease virus 1 (BoDV-1) IgG antibodies in humans from areas endemic for animal Borna disease of Southern Germany. *Sci Rep* **9**(1):1–6.
 28. **Bauswein M, Eidenschink L, Knoll G, Neumann B, Angstwurm K, Zoubaa S, Riemenschneider MJ, Lampl BMJ, Pregler M, Niller HH, Jantsch J, Gessner A, Eberhardt Y, Huppertz G, Schramm T, Kühn S, Koller M, Drasch T, Ehrl Y, Banas B, Offner R, Schmidt B, Banas MC** (2023). Human Infections with Borna Disease Virus 1 (BoDV-1) Primarily Lead to Severe Encephalitis: Further Evidence from the Seroepidemiological BoSOT Study in an Endemic Region in Southern Germany. *Viruses* **15**(1):188.
 29. **Allartz P, Hotop S-K, Muntau B, Schlaphof A, Thomé-Bolduan C, Gabriel M, Petersen N, Lintzel M, Behrens C, Eggert P, Pörtner K, Steiner J, Brönstrup M, Tappe D** (2023). Detection of bornavirus-reactive antibodies and BoDV-1 RNA only in encephalitis patients from virus endemic areas: a comparative serological and molecular sensitivity, specificity, predictive value, and disease duration correlation study. *Infection*:1–13.
 30. **Grosse L, Lieftüchter V, Vollmuth Y, Hoffmann F, Olivieri M, Reiter K, Tacke M, Heinen F, Borggraefe I, Osterman A, Forstner M, Hübner J, Both U von, Birzele L, Rohlf M, Schomburg A, Böhmer MM, Ruf V, Cadar D, Muntau B, Pörtner K, Tappe D** (2023). First detected geographical cluster of BoDV-1 encephalitis from same small village in two children: therapeutic considerations and epidemiological implications. *Infection* **51**(5):1383–98.
 31. **Schulze V, Große R, Fürstenau J, Forth LF, Ebinger A, Richter MT, Tappe D, Mertsch T, Klose K, Schlottau K, Hoffmann B, Höper D, Mundhenk L, Ulrich RG, Beer M, Müller K-E, Rubbenstroth D** (2020). Borna disease outbreak with high mortality in an alpaca herd in a previously unreported endemic area in Germany. *Transbound Emerg Dis* **67**(5):2093–107.
 32. **Pörtner K, Wilking H, Frank C, Böhmer MM, Stark K, Tappe D** (2023). Risk factors for Borna disease virus 1 encephalitis in Germany - a case-control study. *Emerg Microbes Infect* **12**(1):e2174778.
 33. **Kupke A, Becker S, Wewetzer K, Ahlemeyer B, Eickmann M, Herden C** (2019). Intranasal Borna Disease Virus (BoDV-1) Infection: Insights into Initial Steps and Potential Contagiosity. *Int J Mol Sci* **20**(6):1318.
 34. **Reinmiedl J, Schulz H, Ruf VC, Hernandez Petzsche MR, Rissland J, Tappe D** (2022). Healthcare-associated exposure to Borna disease virus 1 (BoDV-1). *J Occup Med Toxicol* **17**(1):13.

35. **Mizutani T, Inagaki H, Araki K, Kariwa H, Arikawa J, Takashima I** (1998). Inhibition of Borna disease virus replication by ribavirin in persistently infected cells. *Arch Virol* **143**(10):2039–44.
36. **Jordan I, Briese T, Averett DR, Lipkin WI** (1999). Inhibition of Borna disease virus replication by ribavirin. *J Virol* **73**(9):7903–6.
37. **Reuter A, Horie M, Höper D, Ohnemus A, Narr A, Rinder M, Beer M, Staeheli P, Rubbenstroth D** (2016). Synergistic antiviral activity of ribavirin and interferon- α against parrot bornaviruses in avian cells. *J Gen Virol* **97**(9):2096–103.