

Bundesgesundheitsbl 2023 · 66:599–616
<https://doi.org/10.1007/s00103-023-03709-0>
 Eingegangen: 15. Februar 2023
 Angenommen: 26. April 2023
 Online publiziert: 1. Juni 2023
 © Der/die Autor(en) 2023



Rainer G. Ulrich¹ · Stephan Drewes¹ · Viola Haring¹ · Jessica Panajotov² ·
 Martin Pfeffer³ · Dennis Rubbenstroth⁴ · Johannes Dreesman⁵ · Martin Beer⁴ ·
 Gerhard Dobler⁶ · Sascha Knauf⁷ · Reimar Johne² · Merle M. Böhmer^{8,9}

¹ Institut für neue und neuartige Tierseuchenerreger, Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Greifswald-Insel Riems, Deutschland; ² Fachgruppe Viren in Lebensmitteln, Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin, Deutschland; ³ Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen, Universität Leipzig, Leipzig, Deutschland; ⁴ Institut für Virusdiagnostik, Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Greifswald-Insel Riems, Deutschland; ⁵ Niedersächsisches Landesgesundheitsamt, Hannover, Deutschland; ⁶ Abteilung Virologie und Rickettsiologie, Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr, München, Deutschland; ⁷ Institut für Internationale Tiergesundheit/One Health, Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Greifswald-Insel Riems, Deutschland; ⁸ Landesinstitut Gesundheit II – Task Force Infektiologie, Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL), München, Deutschland; ⁹ Institut für Sozialmedizin und Gesundheitssystemforschung, Otto-von-Guericke Universität, Magdeburg, Deutschland

Virale Zoonosen in Deutschland aus der One Health-Perspektive

Vorbemerkung

One Health ist ein „kollektiver, vereinender Ansatz, der darauf abzielt, die Gesundheit von Menschen, Tieren und Ökosystemen nachhaltig ins Gleichgewicht zu bringen und zu optimieren. Er erkennt an, dass die Gesundheit von Menschen, Haus- und Wildtieren, Pflanzen und der weiteren Umwelt (einschließlich der Ökosysteme) eng miteinander verbunden und voneinander abhängig sind. Der Ansatz mobilisiert verschiedene Sektoren, Disziplinen und Gemeinschaften auf unterschiedlichen Ebenen der Gesellschaft“ [1]. Sektorübergreifend bedeutet in diesem Zusammenhang, dass die Zusammenarbeit und der Austausch zwischen verschiedenen Sektoren, wie z. B. Gesundheitswesen, Veterinärmedizin, Umweltschutz, Landwirtschaft und Wissenschaft, notwendig sind, um eine umfassende Sicht auf die Gesundheit zu gewährleisten und effektive Lösungen für Gesundheitsprobleme zu entwickeln. Darüber hinaus beinhaltet es eine Zusammenarbeit verschiedener Regierungsbehörden, Nichtregierungsorganisationen (NGOs), internationaler Organisationen und der Privatwirtschaft, um gemeinsame Ziele im Bereich der Gesundheit zu erreichen. Durch diese sektorübergreifende Zusammenarbeit

können Synergien geschaffen werden, um Gesundheitsprobleme zu lösen und eine nachhaltige Gesundheitsentwicklung zu fördern.

Bei der Erforschung, Prävention sowie Bekämpfung von viralen Zoonosen ist es nicht zielführend, einen isolierten Blick auf die Erkrankung beim Menschen oder bei Tieren, einschließlich der tierischen Erreger-Reservoir-Systeme zu werfen. Vielmehr sollte hierbei – wie im vorliegenden Beitrag beschrieben – der holistische „One Health-Ansatz“ zur Anwendung kommen. Der Begriff „Tiergesundheit“ umfasst Nutz- und Wildtiere. „Umweltgesundheit“ umfasst die abiotische und biotische Umwelt, inkl. der Kleinsäugerreservoirwirte, wie Nagetiere und Spitzmäuse, und Vektoren, wie Zecken und Stechmücken, die an der Erregerübertragung beteiligt sind (▣ **Abb. 1**).

Charakteristisch für virale Zoonosen ist die dauerhafte Verbreitung des Erregers in bestimmten Tierspezies, den sogenannten Reservoirwirten. In Reservoirwirten führt die Infektion aber nicht immer zu einer Erkrankung. Reservoirwirte tolerieren die Infektion häufig, ohne eine klinische Symptomatik zu entwickeln, da der Beziehung Erreger-Reservoirwirt vielfach eine lange Koevolutionsgeschichte vorausgegangen ist. Springt der Erreger nun auf eine

andere Spezies als den Reservoirwirt über (z. B. den Menschen), so wird das als Spillover bezeichnet, der neue Wirt auch als „Fehlwirt“ (Dead-end Host). Findet ein solches Spillover-Event statt, so kann dies ganz unterschiedliche Folgen für den Fehlwirt haben, die von Infektionsresistenz bis hin zu schweren oder letalen Krankheitsverläufen reichen können [2–5].

Einleitung

Die COVID-19-Pandemie und das erstmals auch in Europa gehäufte Auftreten von Mpox-Erkrankungen (ursprünglich: Affenpocken) haben die Verletzlichkeit der Bevölkerung für aus dem Tierreich stammende Krankheitserreger deutlich werden lassen [6–9]. Darüber hinaus haben in den vergangenen Jahren weitere virale Zoonoseerreger große Aufmerksamkeit erfahren: So wurde im Jahr 2022 in einer kleinen Gemeinde in Bayern erstmalig eine lokale Häufung von letalen Enzephalitiden bekannt, die auf Infektionen mit dem Borna Disease Virus 1 (BoDV-1) zurückgeführt werden konnten [10]. Auch die Zahl der erfassten Hepatitis E-Erkrankungsfälle ist in den vergangenen Jahren in Deutschland fast kontinuierlich angestiegen [11]. In regelmäßigen Abständen treten zudem

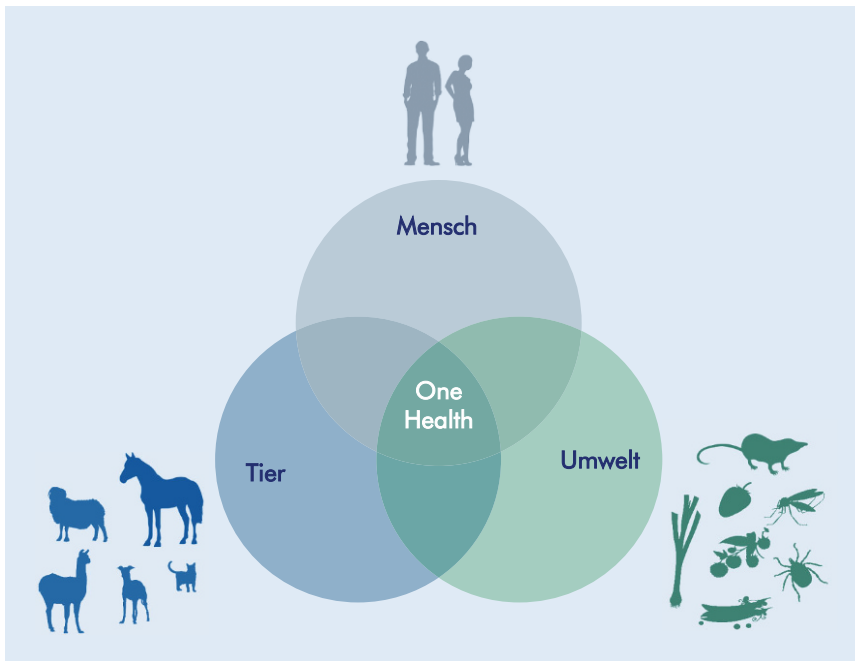


Abb. 1 ▲ Schematische Darstellung des One Health-Ansatzes. Quelle: eigene Abbildung

regionale Häufungen von Hantavirus-Erkrankungsfällen (bekannt als so genannte „Ausbruchsjahre“) auf [12]; kürzlich wurde sogar von einer Hantavirus-Erkrankung durch Heimratten berichtet [13]. Seit 2018 kommt das von Mücken übertragene West-Nil-Virus (WNV) in bestimmten Regionen Deutschlands vor (vorrangig in den östlichen Gebieten) und hat sich dort fest etabliert [14]. Außerdem nehmen Erkrankungen durch das Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus (FSME-Virus) in Deutschland seit Jahren kontinuierlich zu. Das Verbreitungsgebiet des Erregers dehnt sich dabei nach Norden und auch im Osten Deutschlands aus. Auch lebensmittelübertragene FSME-Erkrankungen sind kürzlich in die Schlagzeilen geraten [15]. Hinzu kommen vereinzelte Spillover-Infektionen vom Reservoir auf andere Tierarten, die jedoch ohne oder nur mit begrenzter Zirkulation in der jeweiligen Tierart verbunden sind [16], wie der aktuelle Bericht über eine letale Infektion eines Affen in einem zoologischen Garten mit dem lymphozytären Choriomeningitis-Virus (LCMV) veranschaulicht [17].

Andere für den Menschen gefährliche zoonotische Viren, wie die Lyssaviren (Tollwutvirus und Fledermaus-Toll-

wutviren) führen derzeit glücklicherweise nur sehr selten zu humanen Infektionen in Deutschland, beziehungsweise werden nur als aus dem Ausland importierte Fälle berichtet [18]. Eine besondere Bedeutung haben die zoonotischen Influenzaviren des Vogels (aviäre Influenzaviren) und des Schweins (Schweineinfluenzaviren), insbesondere auch als Vorläufer von pandemischen Influenzaviren. Während in Deutschland glücklicherweise noch keine humanen Fälle mit aviären Influenzaviren beobachtet wurden, kommt es vereinzelt zur Infektion des Menschen mit Schweineinfluenzaviren.

Die mit den hier aufgelisteten Zoonoseerregern verbundenen Forschungsfragen sowie die Implementierung von Bekämpfungs- und Präventionsmaßnahmen lassen sich nur in einer sektorübergreifenden, transdisziplinären Betrachtungsweise im Sinne des One Health-Konzepts erfolgreich angehen. Ziel dieses Artikels ist daher die Darstellung der Herausforderungen und Wissenslücken anhand von ausgewählten Beispielen meldepflichtiger viraler Zoonosen. Diese exemplarische Darstellung beinhaltet Hantaviren, Hepeviren, das West-Nil-Virus, das FSME-Virus, zoonotische Influenzaviren und Bornaviren. All diese Viren

und die dadurch induzierten Erkrankungen reflektieren unterschiedliche Übertragungswege, verschiedene Erreger-Diversitäten und Reservoirs sowie unterschiedliche Erkrankungen bei Mensch und Tier (■ Tab. 1).

Hantaviren – Erkrankungshäufungen und Nagetiermassenvermehrung

Die Entdeckung der Hantaviren geht auf Untersuchungen nach dem Koreakrieg in den 1950er-Jahren zurück [19, 20]. Im Rahmen dieser Untersuchungen in Südkorea wurde das Hantaanvirus (HTNV) in seinem Tierreservoir, der Brandmaus (*Apodemus agrarius*), entdeckt. Gegenwärtig sind insgesamt 53 Hantavirusarten beschrieben worden [21], darunter auch hochvirulente Hantavirus-Spezies wie das Sin-Nombre-Virus (SNV) mit dem Reservoirwirt Hirschmaus (*Peromyscus maniculatus*) in Nordamerika. Umfangreiche Untersuchungen zum Auftreten von SNV-Infektionen zeigten die Rolle klimatischer Besonderheiten auf. So führen das regelmäßig auftretende Wetterphänomen El Niño und die damit verbundenen starken Regenfälle zu einer Zunahme der Hirschmauspopulation [22], was letztlich zu einem nachfolgenden Anstieg der Hantavirus-Infektionen führt. Eine Übersicht zu den Charakteristika von Hantaviren und der verursachten Erkrankungen findet sich in ■ Tab. 1.

In Deutschland werden die meisten Hantavirus-Erkrankungen durch das Puumala-Orthohantavirus (PUUV) hervorgerufen; Infektionen mit diesem Virus sind schon längere Zeit bekannt. Dieses Virus wird ausschließlich von der Rötelmaus (*Myodes glareolus*, syn. *Clethrionomys glareolus*) als Erregerreservoir auf den Menschen übertragen [23]. Im Rahmen einer intensiven Zusammenarbeit mit Partnern aus forstlichen Institutionen, dem Julius Kühn-Institut und der Universität Bern wurde die Ursache für das begrenzte Vorkommen des PUUV in bestimmten Teilen Deutschlands aufgeklärt. Mutmaßlich wurde das PUUV während der nacheiszeitlichen Wiederbesiedlung Deutschlands und Westeuropas aus einem westlichen

Refugium der Rötelmaus eingeschleppt [24]. Die heterogene Verteilung des PUUV in Deutschland betrifft dabei nicht nur das Fehlen des PUUV in den Bundesländern Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Berlin, Sachsen-Anhalt, Sachsen sowie im östlichen Teil von Thüringen, sondern beispielsweise auch in Teilen Bayerns und Baden-Württembergs. Ungünstige Umweltbedingungen beeinträchtigen möglicherweise den Erhalt des PUUV in lokalen Reservoirpopulationen und können auch zum Aussterben von Viruslinien führen [25]. In Endemiegebieten wird eine Evolution des PUUV in den lokalen Rötelmauspopulationen beobachtet; dadurch lassen sich bestimmte Viruslinien mit ihrer geografischen Verbreitung assoziieren [26–28]. Die Häufung von humanen Erkrankungen in bestimmten Jahren ist eng verknüpft mit einer starken Vermehrung der Rötelmaus. Diese Prozesse werden in Mittel- und Westeuropa durch die „Buchenmast“, eine starke Fruchtbildung bei der Buche (*Fagus sylvatica*), getrieben [29]. In Deutschland wurden solche „Ausbruchsjahre“ in den vergangenen Jahren im Zweijahresrhythmus beobachtet [11].

Die Übertragung des PUUV und vermutlich aller mit Säugetieren assoziierten Hantaviren erfolgt vor allem indirekt, z. B. durch das Einatmen kot- oder urinkontaminierter Staubs (▣ Abb. 2). Unter Laborbedingungen bleibt die Tenazität des Hantavirus über mehrere Wochen erhalten [30]. Darüber hinaus geht man von einer Übertragung durch Bisse infizierter Nagetiere aus [31]. Weitere humane Infektionen sind in Deutschland auf die Hantavirusarten Dobrava-Belgrad-Virus (DOBV), Genotyp Kurkino, mit der Brandmaus (*Apodemus agrarius*) als Reservoir, das Tulavirus mit der Feldmaus (*Microtus arvalis*) als bevorzugtem Reservoir und ein Heimratten-assoziiertes Seoulvirus (SEOV) zurückgeführt worden [13, 32, 33]. Neben diesen Nagetier-assoziierten zoonotischen Hantaviren sind in den vergangenen Jahren weitere Hantaviren in anderen Nagetieren, aber auch in Spitzmäusen, Maulwürfen und Fledermäusen entdeckt worden (▣ Tab. 2).

Bundesgesundheitsbl 2023 · 66:599–616 <https://doi.org/10.1007/s00103-023-03709-0>
© Der/die Autor(en) 2023

R. G. Ulrich · S. Drewes · V. Haring · J. Panajotov · M. Pfeffer · D. Rubbenstroth · J. Dreesman · M. Beer · G. Dobler · S. Knauf · R. Johné · M. M. Böhmer

Virale Zoonosen in Deutschland aus der One Health-Perspektive

Zusammenfassung

COVID-19-Pandemie und gehäuftes Auftreten von Mpox-Erkrankungen (Affepocken) außerhalb Afrikas haben die Verletzlichkeit der Bevölkerung für aus dem Tierreich stammende Krankheitserreger deutlich werden lassen. Darüber hinaus haben in den vergangenen Jahren weitere virale Zoonoseerreger an Bedeutung gewonnen. Der vorliegende Übersichtsartikel beleuchtet anhand von 6 meldepflichtigen viralen Zoonoseerregern beispielhaft die Notwendigkeit der One Health-Herangehensweise, um die Epidemiologie der Erkrankungen verstehen zu können und Handlungsempfehlungen für den öffentlichen Gesundheitsdienst abzuleiten. Dabei wird die Bedeutung von Umweltfaktoren, Reservoiren und Vektoren betont, die Erkrankungen bei Nutz- und Wildtieren werden analysiert sowie das Auftreten und die Häufigkeit von Erkrankungen bei der Bevölkerung beschrieben. Die hier ausgewählten Erreger unterscheiden sich in den Reservoiren und der Rolle von Vektoren für die Übertragung, den Auswirkungen der Infektionen auf landwirtschaftliche Nutztiere

und den beim Menschen beobachteten Krankheitsbildern. Neben bereits lange in Deutschland bekannten Zoonoseerregern werden auch Erreger betrachtet, die erst kürzlich eingetragen wurden bzw. deren Zoonosepotenzial vor Kurzem erstmals gezeigt worden ist. Bei den hier behandelten Erregern gibt es nach wie vor deutliche Wissenslücken zu den Übertragungswegen. Zukünftige One Health-basierte Untersuchungen werden zu deren weiterer Aufklärung und somit zur Entwicklung von Präventionsmaßnahmen beitragen. Die ganzheitliche Herangehensweise beinhaltet nicht zwangsläufig eine Fokussierung auf virale Erreger/Erkrankungen, sondern beinhaltet auch die Frage der Wechselwirkungen von viralen, bakteriellen und anderen Erregern, inkl. der Antibiotikaresistenz und der Wirtsmikrobiome.

Schlüsselwörter

Hantaviren · Hepeviren · Bornaviren · Flaviviren · Inflenzaviren

Viral zoonoses in Germany: a One Health perspective

Abstract

The COVID-19 pandemic and the increasing occurrence of monkeypox (mpox) diseases outside Africa have illustrated the vulnerability of populations to zoonotic pathogens. In addition, other viral zoonotic pathogens have gained importance in recent years. This review article addresses six notifiable viral zoonotic pathogens as examples to highlight the need for the One Health approach in order to understand the epidemiology of the diseases and to derive recommendations for action by the public health service. The importance of environmental factors, reservoirs, and vectors is emphasized, the diseases in livestock and wildlife are analyzed, and the occurrence and frequency of diseases in the population are described. The pathogens selected here differ in their reservoirs and the role of vectors for transmission, the impact of infections on farm animals, and the disease patterns observed in

humans. In addition to zoonotic pathogens that have been known in Germany for a long time or were introduced recently, pathogens whose zoonotic potential has only lately been shown are also considered. For the pathogens discussed here, there are still large knowledge gaps regarding the transmission routes. Future One Health-based studies must contribute to the further elucidation of their transmission routes and the development of prevention measures. The holistic approach does not necessarily include a focus on viral pathogens/diseases, but also includes the question of the interaction of viral, bacterial, and other pathogens, including antibiotic resistance and host microbiomes.

Keywords

Hantaviruses · Hepeviruses · Bornaviruses · Flaviviruses · Influenza viruses

Tab. 1 Übersicht zu den Eigenschaften in Deutschland bekannter ausgewählter viraler Zoonoseerreger								
Erreger (Anzahl Erregerarten in DE)	Erkrankung	Symptome	Humane Meldefälle in DE (n)	Letalität	Erkrankung bei Tieren	Übertragung	Umweltstabilität	Referenz
Hantaviren (mindestens 9; Tab. 2)	<i>In Europa und Asien:</i> Hämorrhagisches Fieber mit renalem Syndrom (HFRS) <i>In Amerika:</i> Hantavirus-induziertes kardiopulmonales Syndrom (HCPS)	Grippeähnliche Symptome, Fieber, Blutungen, Niereninsuffizienz, Proteinurie, Anurie, Schock	Fallzahl schwankt jährlich. Im Zeitraum 2018–2022 wurden durchschnittlich 780 Fälle übermittelt (Range: 141–1719)	HFRS: 0,1–12,0% HCPS: bis zu 35%	Symptomlos im Reservoir	<i>Indirekt:</i> durch Aufwirbeln virushaltiger Stäube von Reservoir-exkrementen <i>Direkt:</i> durch Biss	Unbekannt, unter experimentellen Bedingungen 10 bis 15 Tage bei Raumtemperatur; bei 4 °C bis zu 18 Tage	[11, 30, 118]
Hepatitis E-Virus und verwandte Viren (2 ; Tab. 3)	Hepatitis E	Akut: grippeähnliche Symptome, Oberbauchschmerzen, Ikterus Chronisch: Leberzirrhose	Von 2011 bis 2018 stark ansteigende Fallzahlen (von 238 auf 3400 Fälle). Seit 2018 relativ stabile Fallzahlen mit durchschnittlich 3400 Fällen pro Jahr (Range: 3079–3729)	0,5–4%	Symptomlos	Hauptsächlich durch den Verzehr ungenügend erhitzter Fleischprodukte von Haus- und Wildschwein. Auch über kontaminiertes Trinkwasser, Blutprodukte und direkten Tierkontakt möglich	Sehr stabil bei pH 2–9 und Salzkonzentrationen bis 20% NaCl; stabil nach Trocknung (nur 1 log Verringerung nach 8 Wochen auf Plastik bei 4 °C, stärkere Inaktivierung auf Holz)	[11, 40, 119, 120]
Bornaviren (2 ; Tab. 4)	Progressive Enzephalitis	Fieber, Kopfschmerzen, Sprach- und Koordinationsstörungen, Koma	Erst seit März 2020 besteht eine Meldepflicht. Zwischen 2020–2022 sind dem RKI jährlich 5–7 akute Infektionen mit Borna Disease Virus 1 (BoDV-1) übermittelt worden	> 95%	Bornaische Krankheit bei Haustieren, insbes. Pferden, Schafen und Neuweltkameliden	BoDV-1 durch Spitzmäuse, Variogated Squirrel Bornavirus 1 (VSBV-1) durch gehaltenere exotische Hörnchen; genauer Übertragungsweg unbekannt	Keine genauen Daten verfügbar, aber vermutlich gering	[63, 64, 121]
West-Nil-Virus (WNV; 1)	West-Nil-Fieber, West-Nil-Enzephalitis	Grippeähnliche Allgemeinsymptomatik, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Nackensteifigkeit, Bewusstseinsänderung, Koordinationsstörungen, Lähmungen; schwere Verlaufsformen im höheren Alter gehäuft	2018 sind autochthone Übertragungen von WNV erstmals in DE nachgewiesen worden. Im Zeitraum 2018–2022 wurden jährlich 5–21 WNV-Fälle an das RKI übermittelt, von denen ein Teil reisessoziiert war	Bei Enzephalitis im höheren Alter bis 10%	Meningitis, Enzephalitis bei Pferden	Stechmückenstiche; selten Kontakt mit virushaltigem Blut, Gewebe	Keine genauen Daten verfügbar, aber vermutlich gering	[18, 96, 100]

Tab. 1 (Fortsetzung)

Erreger (Anzahl Erregerarten in DE)	Erkrankung	Symptome	Humane Meldedfälle in DE (n)	Letalität	Erkrankung bei Tieren	Übertragung	Umweltstabilität	Referenz
Frühsommer-Meningoenzephalitis-(FSME-)Virus (1); 5 Subtypen, davon der europäische, sibirische und fernöstliche Subtyp medizinisch am wichtigsten	In Europa und Nordasien Meningitis, Enzephalitis, Enzephalomyelitis	Grippeähnliche Allgemeinsymptomatik, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Nackensteifigkeit, Bewusstseinsänderung, Koordinationsstörungen, Lähmungen	Jährlich schwankende Fallzahlen. Im Rekordjahr 2020 sind > 700 Fälle an das RKI übermittelt worden (Durchschnittl. FSME-Fallzahl 2018–2022: 540)	Europäischer Subtyp: 1–2%; sibirischer Subtyp: ca. 5%; fernöstlicher Subtyp: bis ca. 20%	Meningitis, Enzephalitis bei Pferden, Affen, selten bei Hunden, vereinzelt bei Schafen	Zeckenstiche, selten Kons um roher Milch/ Milchprodukte von infizierten Ziegen, Schafen, Kühen	Keine genauen Daten verfügbar; bei 4°C in proteinhaltigen Lösungen (z. B. Milch) bis zu 2–3 Wochen	[11, 15, 78]
Lymphozytäres Choriomeningitis-Virus (1)	Verschiedene Krankheitsbilder darunter Meningitis, Enzephalitis	Grippeähnliche Allgemeinsymptomatik, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Nackensteifigkeit, Bewusstseinsänderung, Koordinationsstörungen, Lähmungen	Keine systematischen Angaben zu humanen Erkrankungsfällen verfügbar	Unbekannt	Häufig letale Hepatitis bei Neuweltprimaten	Übertragung über infektiöse Ausscheidungen von Hausmäusen und Hamstern	Unbekannt	[17]
Rabiesvirus (1)	Tollwut	U. a. Kopf-, Muskelschmerzen, Schluckstörungen, vermehrte Speichelbildung, erhöhte Reiz- und Erregbarkeit, Angstzustände, Lähmungen	Seit 2005 gab es 5 Tollwuterkrankungen in DE, hiervon 2 reiseassoziierte Infektionen und 3 Infektionen nach Erhalt eines Organs einer infizierten Spenderin	~ 100%	Tollwut bei Säugetieren	Übertragung i. d. R. durch Bissverletzungen	gering	[18]
Zoonotische Influenzaviren (unbekannt)	Influenza-like Illness; Pneumonie	Grippeähnliche Allgemeinsymptomatik vergleichbar mit saisonaler Influenza. Bei aviärer Influenza häufig Beteiligung der unteren Atemwege	Zoonotische Influenza kommt in DE extrem selten vor. 2020 wurde ein Fall einer porcinen Influenza berichtet	Bei aviärer Influenza: 20–60% je nach Subtyp	Geflügelpest. Je nach Virusstamm häufig letal verlaufende Erkrankung bei Vögeln und Geflügel; Schweineinfluenza: Akute Atemwegserkrankung bei Schweinen mit geringer Letalität	Übertragung durch Kontakt zu infizierten Vögeln oder Schweinen	gering	[18]

DE Deutschland, RKI Robert Koch-Institut

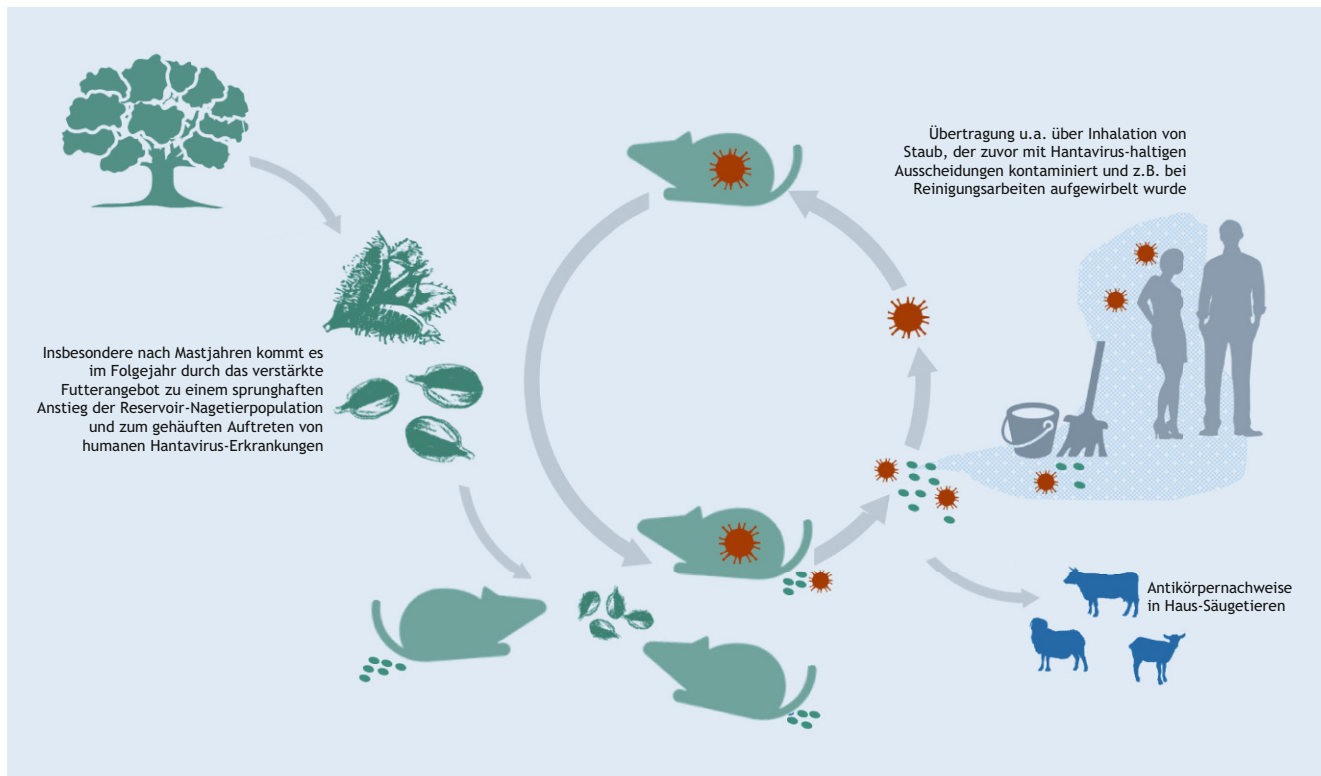


Abb. 2 ▲ Zoonotische Hantaviren wurden bisher ausschließlich bei Nagetieren gefunden. Die persistent infizierten Nagetiere scheiden den Erreger mit Urin, Kot und Speichel aus – die Übertragung in den Nagetierpopulationen und auf den Menschen erfolgt indirekt durch virushaltige Stäube oder direkt durch Biss. Der Mensch stellt einen Fehlwirt für das Virus dar. Die Häufigkeit humaner Infektionen ist von verschiedenen biotischen und abiotischen Umweltfaktoren abhängig. So kann die Buchenmast, d. h. eine sehr starke Fruchtbildung der Buche (*Fagus sylvatica*), im Folgejahr zu einer starken Vermehrung der Rötelmaus, dem Reservoirwirt des Puumalavirus, führen. (Quelle: eigene Abbildung)

Ogleich bei serologischen Studien Hantavirus-reaktive Antikörper in verschiedenen Haus- und Nutztieren nachgewiesen worden sind, gibt es bisher keine Hinweise auf Erkrankungen bei diesen Tieren [34].

Hepatitis E-Virus – Ein lebensmittelübertragener Zoonoseerreger

Das humanpathogene Hepatitis E-Virus (HEV, Spezies *Paslahepevirus balayani*; Familie *Hepeviridae*; [35]), wurde erstmals 1983 durch einen Selbstversuch nachgewiesen, bei dem sich der Arzt Mikhail Balayan eine filtrierte Stuhlprobe eines an einer neuartigen Hepatitis Erkrankten verabreichte [36]. Ab 1997 wurden auch in Schweinen HEV-Stämme gefunden, die denen des Menschen sehr ähnlich waren [37]. Experimentelle Infektionen von Haus- und Wildschweinen sowie molekularepidemiologische

Nachweise von Virusübertragungen durch Fleisch- und Wurstwaren auf den Menschen wiesen später den zoonotischen Charakter der HEV-Infektion nach ([38]; ▣ **Abb. 3**). Eine zoonotische Übertragung von HEV ist vor allem auf die Genotypen HEV-3 und HEV-4 zurückzuführen. Daneben existieren die humanpathogenen Genotypen HEV-1 und HEV-2, welche nur von Mensch zu Mensch, hauptsächlich über fäkal kontaminiertes Trinkwasser, übertragen werden [38]. Weiterhin kann der zoonotische Genotyp HEV-7 von Dromedaren auf den Menschen übertragen werden [39]. In Deutschland spielt HEV-3 mit Abstand die größte Rolle; eine Übersicht zu weiteren hierzulande in Säugetieren vorkommenden HEV-ähnlichen Viren ist in ▣ **Tab. 3** zu sehen.

Die Infektion mit HEV kann beim Menschen eine akute Hepatitis hervorrufen. Infektionen mit HEV-1 bei Schwangeren sowie Infektionen mit allen hu-

manpathogenen Genotypen bei Personen mit Leberbeschädigung können zu schweren und tödlichen Erkrankungen führen. Darüber hinaus stellen chronische Infektionen bei Transplantationspatienten, die zu einer lebensbedrohlichen Leberzirrhose führen können, ein zunehmendes Problem dar [40]. Ansonsten verlaufen die meisten HEV-Infektionen aber offensichtlich mild oder ohne klinische Symptome. Die Zahl der dem Robert Koch-Institut (RKI) gemeldeten Hepatitis E-Fälle zeigte in den vergangenen 10 Jahren einen deutlichen Anstieg, der aber vermutlich auf verbesserte und intensivere Diagnostik zurückzuführen ist (▣ **Tab. 1**, [11]). Eine deutschlandweite Studie zeigte, dass bei durchschnittlich 15,3 % der Bevölkerung HEV-spezifische Antikörper nachweisbar sind [41].

Vor allem in Haus- und Wildschweinen in Deutschland, aber auch in geringerem Maße in Wildwiederkäuern, Kaninchen und anderen Tierarten, wurde

Tab. 2 In Deutschland nachgewiesene Hantaviren

Hantavirus	Reservoir	Zoonotisch	Verbreitung in Deutschland	Referenz
Puumalavirus	Rötelmaus (<i>Myodes glareolus</i> , syn. <i>Clethrionomys glareolus</i>)	Ja	Westliches, südliches und nordwestliches Deutschland	[24, 26, 27]
Dobrava-Belgrad-Virus	Brandmaus (<i>Apodemus agrarius</i>)	Ja	Östlicher Teil Deutschlands	[32, 122, 123]
Tulavirus	Feldmaus ^a (<i>Microtus arvalis</i>)	Ja	Gesamtes Deutschland	[33, 124]
Seoulvirus	Wanderratte (<i>Rattus norvegicus</i>)	Ja	Heimratten, nicht in Wildratten	[13, 125]
Tatenalevirus, Stamm Traemmerseevirus	Erdmaus (<i>Microtus agrestis</i>)	Unbekannt	Ein Nachweis in Brandenburg	[126]
Seewisvirus	Waldspitzmaus (<i>Sorex araneus</i>)	Unbekannt	Deutschlandweit	[127, 128]
Asikkalavirus	Zwergspitzmaus (<i>Sorex minutus</i>)	Unbekannt	An einem Fangort	[129]
Brugesvirus	Europäischer Maulwurf (<i>Talpa europaea</i>)	Unbekannt	An einem Fangort	[130]
Brnovirus	Großer Abendsegler (<i>Nyctalus noctula</i>)	Unbekannt	An 3 Orten	[131]

^aDas Tulavirus wurde auch in verwandten Wühlmausarten molekular nachgewiesen, z. B. in der Erdmaus (*Microtus agrestis*); möglicherweise stellt die Erdmaus auch einen Reservoirwirt dar

HEV häufig nachgewiesen. Hierbei wurden Antikörperprävalenzen von 46,9% in Hausschweinen [42] und 33,0% in Wildschweinen [43] ermittelt. Die Tiere erkranken bei einer HEV-Infektion nicht, weshalb HEV-infizierte Tiere nicht bei der Schlachtung auffallen. Verschiedene Studien zeigen deshalb auch, dass in Lebensmitteln, die Schweinefleisch oder -leber enthalten, häufig HEV-RNA nachweisbar ist – so beispielsweise in 4,9% der untersuchten Schweineleberproben [44], 15,0% der Leberpaté-Proben [44] oder 20,0% der Rohwurstproben [45] aus Deutschland. Stabilitätsuntersuchungen zeigen, dass eine Erhitzung der Lebensmittel das enthaltene HEV inaktivieren kann, jedoch nicht andere Arten der Haltbarmachung wie Pökeln, pH-Wert-Absenkung oder Trocknen [46–48]. Als Hauptübertragungsweg für HEV in Deutschland und Europa wird demnach der Verzehr von Fleischprodukten aus Haus- und Wildschweinen, die nicht ausreichend gegart worden sind, angesehen (Abb. 3). Andere Übertragungswege, beispielsweise über Blutprodukte, direkten Kontakt zu Tieren oder Umweltkontaminationen spielen demgegenüber wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle.

Neuere Untersuchungen legen nahe, dass auch Kaninchen sowie Wander- und Hausratten eine Bedeutung bei der Übertragung von HEV oder HEV-ähnlichen Viren auf den Menschen haben können. In Kaninchen kommt ein besonderer Subgenotyp (HEV-3ra) vor, der auch in Deutschland schon mehrfach nachgewiesen wurde [49]. HEV-3ra wurde weltweit in Einzelfällen auch in humanen Hepatitis-Patienten nachgewiesen. In Wanderratten (*Rattus norvegicus*) aus Deutschland wurde im Jahr 2010 erstmals ein dem HEV verwandtes Virus identifiziert [50], das danach auch in vielen anderen Ländern vorgefunden wurde [51]. Wegen der fehlenden Übertragbarkeit dieses Ratten-HEV auf nichthumane Primaten durch experimentelle Inokulation wurde dieses Virus ursprünglich als nichtzoonotisch angesehen [52]. Kürzlich wurden allerdings in Hongkong, Kanada und Spanien mehrere humane Hepatitis-Fälle bekannt, die offensichtlich durch das Ratten-HEV hervorgerufen wurden [53]. Die genauen Übertragungswege der Ratten- und Kaninchenviren auf den Menschen sind bisher unbekannt und Gegenstand weiterer Untersuchungen. Ebenso muss in Zukunft geklärt werden, inwiefern HEV-ähnliche Viren, die in Feldmäusen

(Ordnung Rodentia) und Fledermäusen (Ordnung Chiroptera) gefunden wurden (Tab. 3), auch ein Risiko der Übertragung auf den Menschen besitzen.

Bornaviren – selten, aber meist tödlich

Die Bornasche Krankheit (Borna Disease, BD) wird durch BoDV-1 ausgelöst und wurde bereits im 19. Jahrhundert als „hitzige Kopfkrankheit“ bei Pferden beschrieben [54, 55]. Sie ist eine zumeist tödlich verlaufende neurologische Erkrankung, die mit einer nichteitrigen, durch Immunpathogenese vermittelten Enzephalitis einhergeht. Neben Pferden erkranken gehäuft auch Schafe und Neuweltkameliden (Alpakas, Lamas); grundsätzlich empfänglich für BoDV-1 ist jedoch ein breites Spektrum von Säugetieren [54, 56, 57]. Das zoonotische Potenzial von BoDV-1 blieb lange Zeit unklar, da Nachweise von Infektionen beim Menschen fehlten. Die seit den 1980er-Jahren diskutierten Zusammenhänge von BoDV-1 und psychiatrischen Erkrankungen beim Menschen konnten nicht bestätigt werden bzw. stellten sich als Laborartefakte heraus [58–60].

Erst im Jahr 2018 wurde zweifelsfrei gezeigt, dass BoDV-1 auch beim Men-

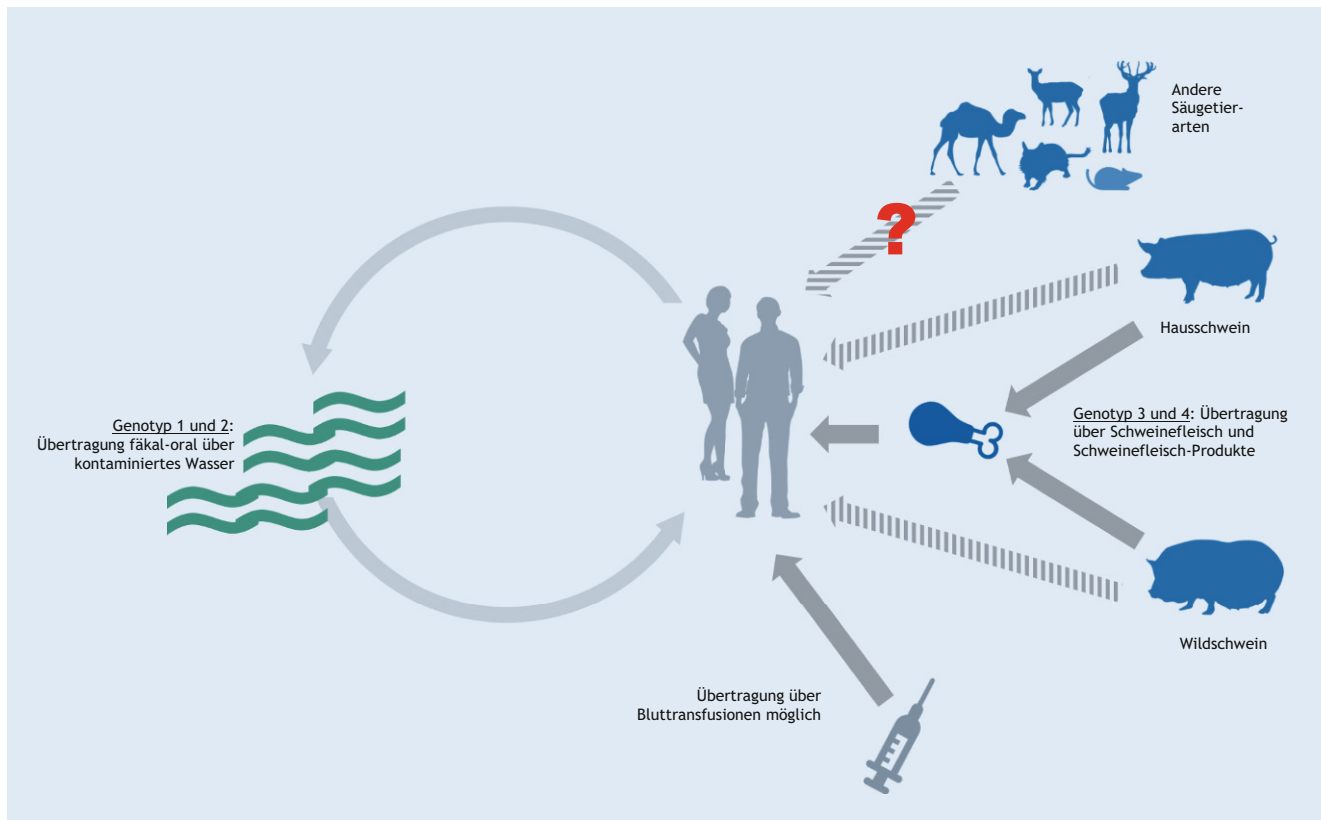


Abb. 3 ▲ Beim humanpathogenen Hepatitis E-Virus (HEV) werden nicht-zoonotische Genotypen (Genotypen 1 und 2, werden hauptsächlich über kontaminiertes Trinkwasser übertragen, linke Bildseite) von zoonotischen Genotypen (vor allem Genotypen 3 und 4, weitere Übertragungswege, rechte Bildseite) unterschieden. Reservoirwirte dieser zoonotischen Genotypen sind Wild- und Hausschwein (*Sus scrofa*), Kaninchen (*Oryctolagus cuniculus*) und weitere Säugetiere. Neben der alimentären Übertragung durch Genuss von ungenügend gegartem Fleisch und von Rohwurstprodukten wurden auch Übertragungen durch Bluttransfusionen berichtet. Die Häufung von Infektionen bei Tiermedizinern deutet auf weitere Übertragungswege hin. Bestätigt wurde diese Annahme beispielsweise durch den Nachweis der Wirkung des Tragens von Schutzhandschuhen beim Aufbrechen von Wildbret [138]. Neben den zoonotischen Genotypen 3 und 4 wurde in den vergangenen Jahren auch das Zoonosepotenzial des Genotyps 7 (aus Dromedaren) und des Ratten-Hepatitis E-Virus gezeigt. Quelle: eigene Abbildung

schen eine progressive Enzephalitis hervorrufen kann, die in mehr als 95 % der Fälle zum Tod führt [61, 62]. Symptomatisch äußert sich eine BoDV-1-Infektion beim Menschen initial meist durch Fieber und Kopfschmerzen, gefolgt von einer Reihe neurologischer Symptome (z. B. Sprach- und Koordinationsstörungen, Verwirrtheit, Wesensänderungen). Innerhalb weniger Tage bis Wochen fallen betroffene Personen in ein tiefes Koma und versterben in der Regel ([63]; **Tab. 1**).

Durch die Einführung einer Meldepflicht für Bornavirus-Infektionen bei Mensch und Tier im März 2020 ist zu erwarten, dass sich ein genaueres Bild zur Häufigkeit von humanen Erkrankungen abzeichnen wird. Zwischen 2020–2022 sind dem RKI jährlich 6–7

akute Fälle von BoDV-1-Enzephalitis übermittelt worden. Mit Stand Februar 2023 sind insgesamt 45 humane BoDV-1-Fälle erfasst worden, von denen ein Teil aus asserviertem Gewebematerial von Enzephalitisfällen unklarer Genese retrospektiv diagnostiziert wurde [63–65]. Auf Basis dieser Zahl ist von einer sehr niedrigen Inzidenz auszugehen. Momentan kann aber noch keine Aussage zum Manifestationsindex und zur entsprechenden Dunkelziffer getroffen werden: In Seroprävalenzstudien mit mehreren Hundert Teilnehmenden konnte lediglich eine einzelne seropositive Probe bei einer Tierärztin von der Schwäbischen Alb gefunden werden (u. a. [66, 67]).

Als Reservoirwirt von BoDV-1 wird gegenwärtig die Feldspitzmaus (*Crocidura leucodon*) angesehen, welche zu den

Insektenfressern (Ordnung Eulipotyphla) gehört ([68, 69]; **Tab. 4**). Vermutlich tragen die Tiere das Virus lebenslang in sich, ohne daran zu erkranken, und scheiden es u. a. über Speichel, Urin, Kot und über die Haut aus [70]. Die genauen Übertragungswege innerhalb der Spitzmauspopulation sowie auf andere Wirte, wie Haussäugetiere oder den Menschen, sind bisher unbekannt (**Abb. 4**). In Nichtreservoirwirten verhält sich das Virus strikt neurotrop. Es ist praktisch ausschließlich im zentralen Nervensystem (ZNS) sowie vereinzelt in Nervenzellen außerhalb des ZNS zu finden und wird daher von diesen Wirten auch nicht ausgeschieden. Sie fungieren somit als Fehlwirt für das Virus. Das bisher bekannte Endemiegebiet wird durch den BoDV-1-RNA-Nachweis primär in Re-

Tab. 3 In Deutschland bei Säugetieren nachgewiesene Hepatitis E-Viren (HEV) und HEV-ähnliche Viren

Hepevirus	Genotyp	Wirt	Zoonotisch	Geografische Verbreitung	Referenz
Humanes Hepatitis E-Virus (<i>Paslahepevirus balayani</i>)	Vor allem Genotyp 3	Wildschwein (<i>Sus scrofa</i>), Hausschwein, Kaninchen (<i>Oryctolagus cuniculus</i>) und weitere Säugetiere	Ja	Im gesamten Deutschland	[49, 119, 120]
Ratten-Hepatitis E-Virus (<i>Rocahepevirus rattii</i>)	N. d. ^a	Wanderratte (<i>Rattus norvegicus</i>)	Ja ^b	Im gesamten Deutschland	[50, 51, 132–134]
Feldmaus-Hepevirus	N. d.	Feldmaus (<i>Microtus arvalis</i>)	Unklar	An 4 Fangorten	[135]
Fledermaus-Hepeviren	N. d.	Breitflügelfledermaus (<i>Eptesicus serotinus</i>) Wasserfledermaus (<i>Myotis daubentonii</i>) Bechsteinfledermaus (<i>Myotis bechsteini</i>)	Unklar	Einzelne positive Proben	[136]

^aMögliche Unterschiede zwischen den Genotypen des Ratten-Hepatitis E-Virus bezüglich des Zoonosepotenzials sind nicht bekannt

^bDer Nachweis des Zoonosepotenzials des Ratten-Hepatitis E-Virus beruht auf dem molekularen Nachweis viraler RNA in Patienten in Hongkong, Kanada und Spanien; in Deutschland liegen bisher solche Daten nicht vor
N. d. nicht definiert

Tab. 4 In Deutschland gefundene humanpathogene Bornaviren

Art	Wirt	Zoonotisch	Erkrankung bei Tieren	Geografische Verbreitung in Deutschland	Referenz
Borna Disease Virus 1 (BoDV-1)	Feldspitzmaus (<i>Crocidura leucodon</i>)	Ja	Ja	Bayern, Thüringen, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Brandenburg sowie z. T. angrenzende Bundesländer	[68, 69]
Bunthörnchen-Bornavirus 1 (Variegated Squirrel Bornavirus 1, VSBV-1)	Verschiedene exotische Hörnchenarten (Virus nur in Haltungen gefunden)	Ja	Bisher unbekannt	Nur bei Hörnchen-Haltungen in Deutschland; letzter Nachweis 2019	[71, 121, 137]

servoirt und Haussäugetieren definiert und erstreckt sich von Bayern, über Thüringen, Sachsen, Sachsen-Anhalt bis nach Brandenburg. Auch in der Ostschweiz, sowie Teilen Liechtensteins und Österreichs kommt BoDV-1 vor [58]. Umfangreiche Untersuchungen sind notwendig, um die exakte geografische Verbreitung des Virus festzustellen, wie eine Studie im Nordwesten Brandenburgs zeigte. Erstmals wurde hier ein Vorkommen von BoDV-1 in dieser Region anhand von Erkrankungsfällen bei Alpakas sowie dem Nachweis von BoDV-1-RNA in einer Feldspitzmaus belegt [56].

Das Auftreten von 2 tödlichen Erkrankungsfällen in einer Gemeinde in Bayern 2019 und 2022 führte zu umfangreichen One Health-basierten Untersuchungen zu BoDV-1, die sowohl die Bevölkerung als auch potenzielle Kleinsäugerwirte, Bodenproben und Zecken beinhalteten [10]. Ein Fokus zukünftiger Untersuchungen sollte auf der weiteren Charakterisierung des Erreger-Reservoir-Systems, der Stabilität des Erregers in der Umwelt sowie der Ermittlung möglicher Übertragungswege liegen. So

können zukünftig präzisere Empfehlungen zur Vermeidung dieser tödlichen Infektion gegeben werden.

Neben BoDV-1 gibt es mit dem Bunthörnchen-Bornavirus (Variegated Squirrel Bornavirus 1, VSBV-1) ein weiteres zoonotisches Bornavirus (■ Tab. 1 und 4). Dieses Virus wurde erstmals 2015 im Rahmen der Ermittlungen zu 3 tödlichen humanen Enzephalitisfällen beschrieben [71]. Die Entdeckung dieses Virus ist auf eine intensive Zusammenarbeit von Human- und Veterinärmedizin zurückzuführen [71], bei der eine Verbindung zwischen den humanen Fällen aufgrund der Gemeinsamkeit der Haltung von exotischen Hörnchen hergestellt werden konnte. Die darauffolgende Beprobung eines Bunthörnchens (*Sciurus variegatoides*) und der Virusnachweis mittels Hochdurchsatzsequenzierung führten zur Entdeckung des neuen Erregers. Öffentlichkeitsarbeit in Kombination mit dem Angebot einer kostenlosen Diagnostik am Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) und entsprechenden Biosicherheitsmaßnahmen hat vermutlich zu einer Elimination des Erregers in deutschen

Hörnchen-Haltungen geführt. Aktuelle Forschungsfragen beschäftigen sich mit der Aufklärung des Übertragungsweges, der Umweltstabilität sowie des geografischen Ursprungs des Erregers. Ein Überblick über humanpathogene Bornaviren findet sich in ■ Tab. 4.

Frühsummer-Meningo-enzephalitis-Virus – weiter auf dem Vormarsch

Das FSME-Virus gehört zur Gattung *Flavivirus* und wurde 1937 im fernen Osten der ehemaligen Sowjetunion entdeckt [72]. Dort waren insbesondere bei den Grenztruppen vermehrt Fälle einer schweren Enzephalitis (russische Frühjahr-Sommer-Enzephalitis, RSSE) aufgetreten. In den darauffolgenden Jahren wurden als Überträger die dort vorkommenden Schildzecken (Taigazecke, *Ixodes persulcatus*) identifiziert. Schon im Jahr 1931 beschrieb Schneider in Österreich ein Krankheitsbild („Schneider’sche Krankheit“), von dem wir heute annehmen können, dass es sich um die europäische Form der FSME handelte

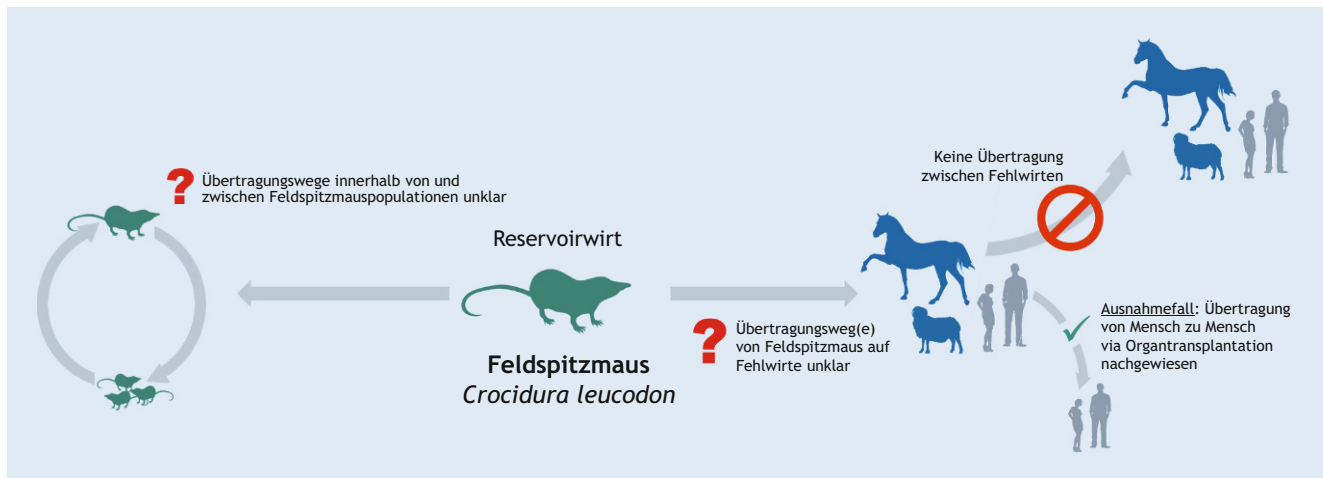


Abb. 4 ▲ Der Reservoirwirt des Borna Disease Virus 1 (BoDV-1) ist die Feldspitzmaus (*Crocidura leucodon*). Die Erkrankung bei Pferd und Schaf ist schon lange Zeit als „Borna'sche Krankheit“ bekannt. Auch Neuweltkameliden wie Alpakas sind besonders empfänglich für das Virus. Erst vor wenigen Jahren ist jedoch zweifelsfrei gezeigt worden, dass BoDV-1 Enzephalitiden beim Menschen verursachen kann. Der genaue Übertragungsweg vom Reservoir auf den Menschen ist bisher nicht bekannt; eine Übertragung von Mensch zu Mensch durch Organtransplantation ist in einem Fall beschrieben. Auch die Situation im Reservoirwirt und die Stabilität des Erregers sind gegenwärtig noch wenig untersucht. Inwieweit bestimmte Umweltbedingungen eine Rolle bei der Übertragung spielen, ist ebenfalls unklar. Quelle: eigene Abbildung

[73]. In den 1940er-Jahren wurden ähnliche Krankheitsfälle auch in anderen Teilen Europas beschrieben und resultierten in der Entdeckung des FSME-Virus in der ehemaligen Tschechoslowakei im Jahr 1948. Dort wurden in den 1950er-Jahren große Epidemien beobachtet, die allerdings nicht durch Zeckenstiche, sondern durch kontaminierte Milch von großen und kleinen Wiederkäuern verursacht wurden. Heutzutage stellen Zeckenstiche, v.a. durch die Zeckenart *Ixodes ricinus* (Gemeiner Holzbock) den wichtigsten Übertragungsweg dar [74]. Es wird davon ausgegangen, dass es nur bei ca. 5–10% der Stiche durch infizierte Zecken zu einer symptomatischen FSME kommt, wohingegen die alimentäre Übertragungsform fast immer klinisch in Erscheinung tritt [75, 76]. In den 1990er-Jahren zeigten genetische Untersuchungen, dass mindestens 3 (nach neueren Untersuchungen mindestens 5) unterschiedliche Subtypen des FSME-Virus existieren [77]. Neben dem europäischen Subtyp wurden auch ein sibirischer und ein fernöstlicher Subtyp beschrieben, die neben einer unterschiedlichen Ökologie auch unterschiedlich schwere Verlaufsformen der Infektion beim Menschen aufweisen können ([78]; ■ Tab. 1).

Der natürliche Übertragungszyklus des FSME-Virus vollzieht sich zwischen Zecken als natürlichen Überträgern und verschiedenen Kleinsäugerwirten. Hierzu zählen in Europa v.a. Rötelmaus, Gelbhalsmaus (*Apodemus flavicollis*) und ggf. Spitzmäuse ([79]; ■ Abb. 5). Die natürlichen Wirte entwickeln eine ausreichend hohe Virämie, so dass blutsaugende Zecken sich wieder infizieren können. Das sog. Co-Feeding stellt eine nichtvirämische Übertragungsform dar, bei der das Virus von einer infizierten Nymphe auf eine Larve übertragen wird, die in unmittelbarer Nachbarschaft zu dieser Nymphe Blut saugt. Dabei findet eine Übertragung statt, ohne dass das Wirtstier (i.d.R. ein Nagetier) infiziert oder gar virämisch ist. Größere Wildtiere, Haustiere und der Mensch sind Fehlwirte. Sie tragen nicht zur Zirkulation des Virus in der Natur bei. Dagegen scheiden Ziegen, Schafe und Kühe das Virus über die Milch aus. Der Verzehr dieser unbehandelten viruskontaminierten Milch kann zur Infektion führen [80]. Dieser Übertragungsweg war bis in die jüngste Vergangenheit hauptsächlich in Osteuropa bekannt und war dort für bis zu 17% der Übertragungen des FSME-Virus verantwortlich [74]. In den letzten Jahren wurde die Übertragung durch Milch vereinzelt in Deutschland, Öster-

reich und Frankreich beobachtet, mit teilweise mehr als 40 humanen Erkrankungsfällen bei einzelnen Ausbrüchen [76, 81, 82].

Das FSME-Virus kommt in großen Teilen Europas (exklusive Spanien, Portugal) und im Norden Asiens (Russland, Mittelasien, China, Japan) vor und wurde erstmals auch in Nordafrika nachgewiesen [83]. In Europa ist die FSME eine meldepflichtige Infektionskrankheit und es werden jährlich mehrere Tausend Erkrankungsfälle registriert. Zu den Ländern mit der höchsten Inzidenz in Europa zählen Schweden, Finnland, die baltischen Staaten, Tschechien, die Slowakei, Slowenien und Österreich [84].

In Deutschland werden jährlich zwischen 350 und 700 FSME-Fälle gemeldet [11]. Davon treten ca. 85% in den beiden Bundesländern Bayern und Baden-Württemberg auf. Auch im Bundesland Sachsen ist in den letzten Jahren ein starker Anstieg der Erkrankungsfälle zu verzeichnen. Insgesamt ist wie auch in den benachbarten Ländern Österreich, Tschechische Republik und Schweiz ein deutlich zunehmender Trend an Erkrankungsfällen zu beobachten [83]. Aktuell gibt es keine wirksame und kausale Therapie der FSME – alle therapeutischen Maßnahmen beschränken sich auf die Behandlung der Symptome. Zur Prophylaxe

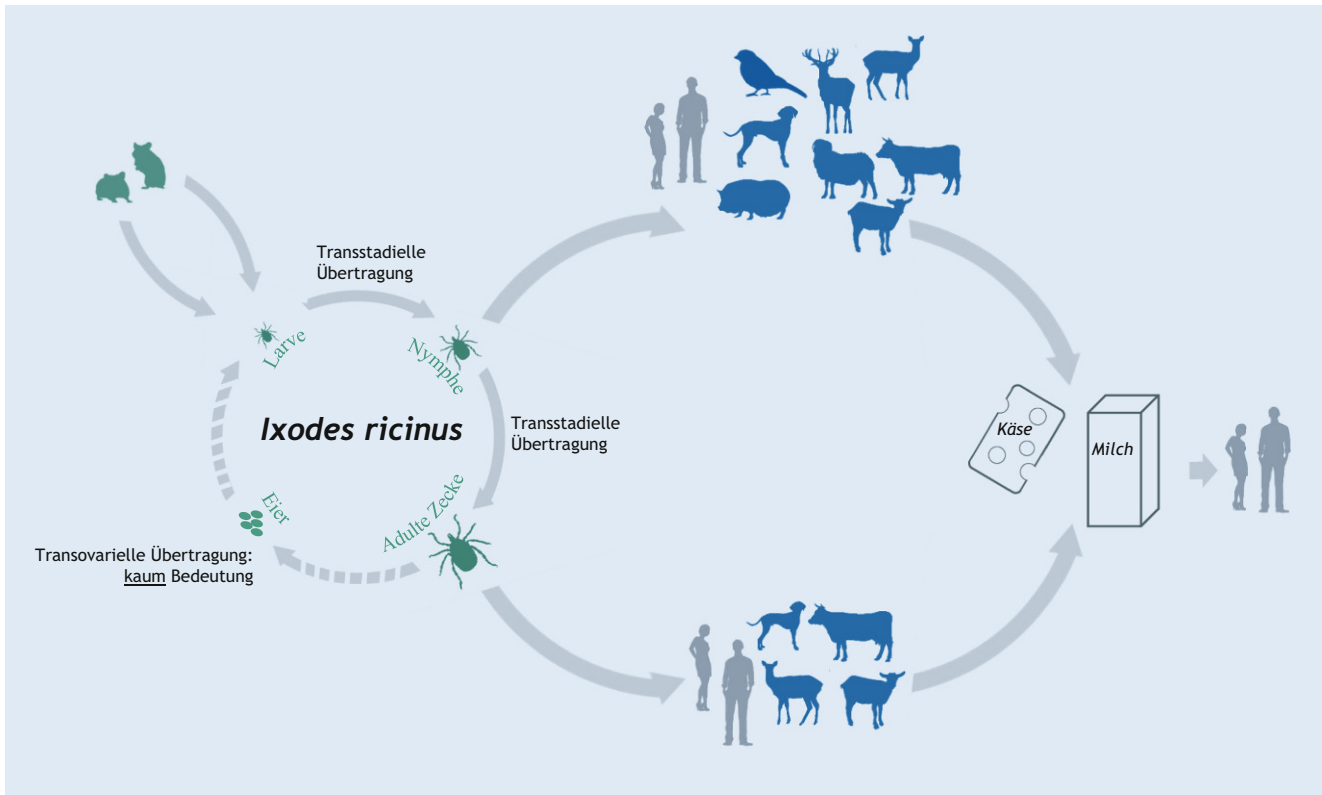


Abb. 5 ▲ Die Übertragung des Frühsommer-Meningoenzephalitis-(FSME-)Virus ist an den Zeckenvektor, vor allem den Gemeinen Holzbock (*Ixodes ricinus*), gebunden. Der Lebenszyklus der Zecke erfordert eine Blutmahlzeit in jedem Entwicklungsstadium nach dem Schlupf aus dem Ei. Die Larven saugen an Kleinsäufern, vor allem Nagetieren, die gleichzeitig auch Virusreservoir sind. Dort werden während der Blutmahlzeit die FSME-Viren aufgenommen und bleiben lebenslang in der Zecke. Nach der Häutung zur Nymphe kann diese die Infektion auf eine Vielzahl von Tieren und den Menschen übertragen. Ähnliches gilt für die weiblichen adulten Zecken. Die alimentäre Infektion über infektiöse Milch oder Rohmilchprodukte virämischer, infizierter Wiederkäuer ist ebenfalls dargestellt. In solchen Fällen kommt es meist zu einer Häufung von Erkrankungen durch den gemeinsamen Verzehr und zu einer hohen klinischen Manifestation. Der namensgebende „Frühsommer“ wird immer mehr durch ein ganzjähriges Auftreten ersetzt, da durch die warmen Temperaturen die Zecken auch im Winter aktiv sind. Quelle: eigene Abbildung

laxe der FSME stehen 2 sehr wirksame und gut verträgliche Impfstoffe zur Verfügung. Die FSME-Impfung wird allen Personen empfohlen, die sich in den vom RKI ausgewiesenen Risiko-Landkreisen aufhalten und gegenüber Zecken exponiert sind [85].

Kenntnisse zur Ökologie des FSME-Virus in der Natur und zu seinem Übertragungszyklus stammen vor allem aus den 1950er- und 1960er-Jahren. Dabei zeigt sich zunehmend, dass viele der daraus resultierenden Konzepte neu überdacht werden müssen. Bisher ist der potenzielle Einfluss von Umweltfaktoren auf die Populationsdynamik der Wirte und Zecken und deren Durchseuchungsraten nur wenig verstanden. Insbesondere ist weitgehend unklar, inwieweit sich der Klimawandel auf den Übertragungszyklus des Virus, auf die

Virulenz des Erregers und damit auf die Epidemiologie der Erkrankung beim Menschen auswirken wird [86]. Unverstanden sind bisher auch die Ursachen für die ungewöhnliche Epidemiologie in Deutschland (Süd vs. Nord) und den sich deutlich abzeichnenden ansteigenden Trend der Erkrankungsfälle in Mitteleuropa, darunter u. a. auch in Österreich, einem Land mit einer Impfquote von rund 85 %.

West-Nil-Virus – weiteres Arbovirus in Deutschland seit Kurzem etabliert

Das West-Nil-Virus (WNV) gehört wie das FSME-Virus zur Gattung *Flavivirus*. Es wurde erstmals 1937 in Nordwest-Uganda, im damaligen West-Nil-Distrikt, bei einer fieberhaft erkrankten

Frau isoliert [87]. In Afrika war das Virus lange ohne große Bedeutung, da in Afrika andere fieberhafte Infektionen (z. B. Malaria) die Zahl der wenigen symptomatischen WNV-Infektionen bei Weitem überstieg. In Europa wurden erst 1962 Erkrankungsfälle bei Menschen und Pferden in der Camargue (Südfrankreich) und wenig später im Süden Portugals entdeckt [88], blieben aber weiter lokal begrenzt. In den 1990er-Jahren kam es zu einigen auch größeren Ausbruchsgeschehen in Rumänien, Russland, Italien und der Tschechischen Republik. Dem Virus gelang der Sprung in die neue Welt nach New York [89]; von dort aus hat es sich innerhalb zweier Jahrzehnte nach ganz Nord-, Mittel- und Südamerika ausgebreitet [90]. In Europa wird WNV mittlerweile in vielen südlichen Ländern nachgewiesen und ist

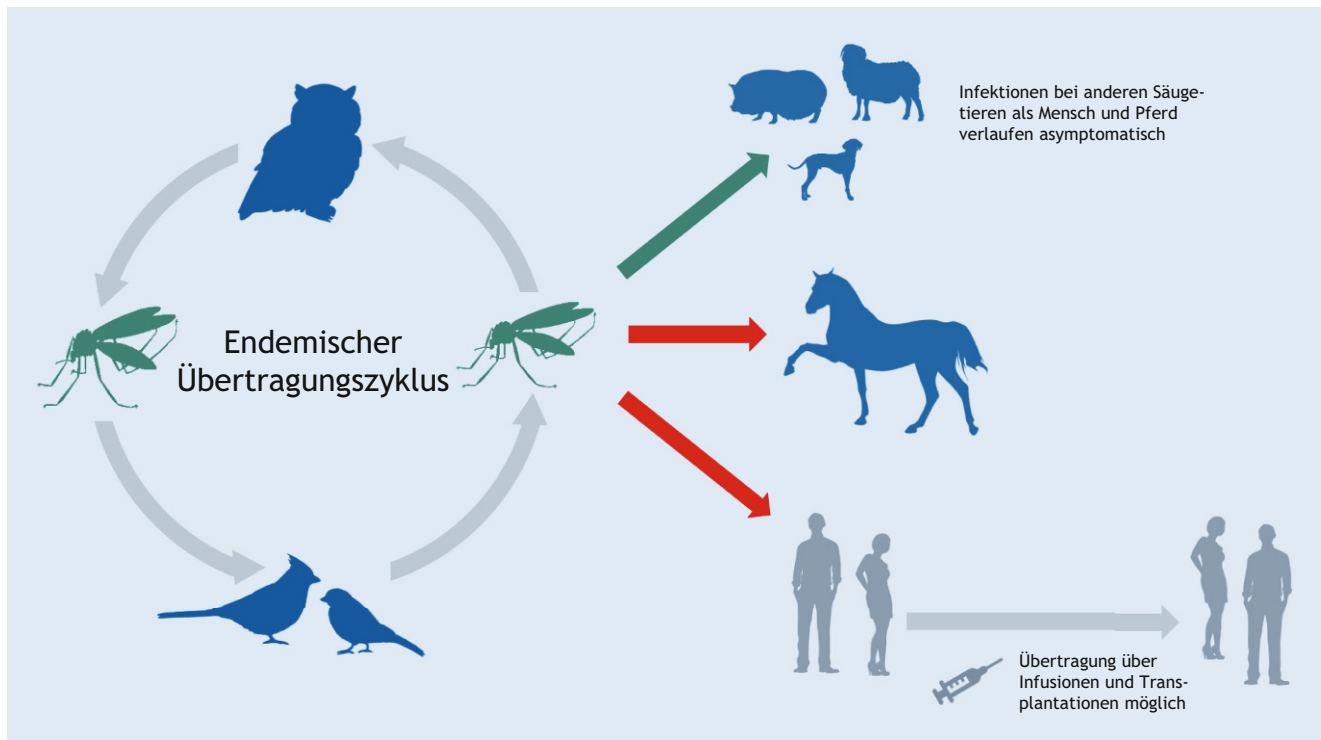


Abb. 6 ▲ Der endemische Übertragungszyklus des West-Nil-Virus (WNV) beinhaltet die Übertragung von bestimmten Mückenarten, meist aus dem Genus *Culex*, auf eine Vielzahl von unterschiedlichen Vogelarten. Zum späteren Sommer hin neigen die eigentlichen ornithophilen Stechmückenarten dazu, ihre Blutmahlzeit auch an Säugern zu nehmen und fungieren damit als sogenannte Brückenvektoren, die damit das Virus aus dem Vogelkreislauf auf die unterschiedlichen Säugetierspezies übertragen. Diese Infektion kann bei Haus- und Wildtieren ohne sichtbare Klinik erfolgen und nur zur Serokonversion führen (grüner Pfeil). Oder die Infektion führt, wie bei Mensch und Pferd bei einem bestimmten Prozentsatz zu Erkrankungen (roter Pfeil). Die Übertragung von WNV von Mensch zu Mensch kann auch durch Bluttransfusion und Organtransplantation erfolgen. Je wärmer die Jahre werden, desto schneller kann sich das Virus im endemischen Übertragungszyklus vermehren und desto früher im Jahr kommt es zu den ersten Fällen bei Mensch und Tier. Tiere könnten in einem One Health-Ansatz als Sentinel besser genutzt werden, um das Risiko humaner Infektionen geografisch und zeitlich besser einschätzen zu können. Quelle: eigene Abbildung

seit 2018 auch in Deutschland endemisch. Im ostdeutschen Tiefland wird es regelmäßig nachgewiesen [91, 92].

Antigenetisch gehört das Virus, wie das ökologisch und genetisch nahverwandte Usutu-Virus, zum japanischen Enzephalitis-Komplex der Gattung *Flavivirus*. Es sind mindestens 7 genetische Linien bekannt, wobei nur die Linien 1 und 2 Erkrankungen bei Mensch und Pferd verursachen können [93].

Das WNV ist ein Arbovirus, das in der Natur zwischen Stechmücken (Vektor) und Vögeln (Amplifikationswirte) zirkuliert (Abb. 6). Weibliche Stechmücken, die Wirbeltierproteine für ihre Eireifung benötigen, nehmen das Virus bei einer Blutmahlzeit von virämischen Vögeln auf und können es bei der nächsten Blutmahlzeit wieder auf andere Wirbeltierwirte übertragen. Dies sind in der Re-

gel wiederum Vögel, so dass sich der natürliche Übertragungszyklus (enzootischer Zyklus) schließt [94]. Wenn Stechmücken sich nicht wirtsspezifisch ernähren, sondern als sog. Generalisten fungieren, können die Viren auf verschiedene Säugetiere übertragen werden. Wie in der Abb. 6 dargestellt, können dies unterschiedliche Wildtiere (z. B. Wildschweine) oder Haustiere (Hunde, Schafe) sein, die serokonvertieren, in der Regel jedoch nicht klinisch erkranken. Anders ist dies bei Pferden und Menschen. Auch hier werden keine längeren Virämien mit hohen Viruslasten erzeugt, an denen sich naive Stechmücken infizieren könnten (daher Fehlwirt), dennoch kann es zu klinisch apparenten Infektionen kommen [95].

Nach maximal zweiwöchiger Inkubationszeit kommt es bei 10–20% der in-

fizierten Personen zu plötzlichem Fieber mit Schüttelfrost, Kopf- und Gliederschmerzen (Tab. 1). Diese grippeähnliche Erkrankung klingt in der Regel nach ca. einer Woche ab [96]. Nur bei etwa jedem 100. Infizierten kommt es zur Infektion des ZNS mit den unterschiedlichen klinischen Ausprägungen einer Meningoenzephalitis (West Nile Neuroinvasive Disease – WNND). Diese äußert sich je nach betroffenem Hirnareal eher motorisch mit schlaffen Lähmungen und Ataxien oder mit Bewusstseinsänderungen, Gedächtnisverlust oder Verwirrtheit. Die WNND ist eine schwere Erkrankung, für die keine Kausaltherapie zur Verfügung steht und die eine Letalität von etwa 10% aufweist [96, 97]. Impfstoffe sind bisher nur für Pferde in Deutschland zugelassen und von der Ständigen Impfkommision Veterinärmedizin (StiKo Vet) des

FLI wird eine prophylaktische Impfung in den WNV-Verbreitungsgebieten empfohlen [98].

Seit dem ersten Auftreten im Jahr 2018 wurde das WNV in Deutschland regelmäßig bei Vögeln nachgewiesen [99]. Der erste humane Fall 2018 geht auf eine Infektion während der Sektion eines infizierten Vogels zurück; bei den nachfolgenden humanen Fällen wird zum einen eine Übertragung von Stechmücken, aber andererseits auch eine Übertragung im Rahmen von Blutspenden als sehr wahrscheinlich angesehen [14, 100]. Insgesamt sind mehrere Fälle von WNND in Deutschland, fast ausnahmslos bei älteren Menschen, diagnostiziert worden; letale Verläufe kamen vor [97, 100].

Derzeit ist nicht bekannt, ob es neben dem Alter und der Exposition weitere Risikofaktoren für ein West-Nil-Fieber oder eine WNND gibt. Das Wildvogel-Monitoring ist hilfreich, um frühzeitig in der Übertragungssaison das Zirkulieren von WNV zu erkennen [91, 101]. Und auch das in Deutschland durchgeführte Stechmücken-Monitoring trägt wesentlich zu unserem Verständnis bei, vor allem wo, wann, wie viele und welche Stechmückenarten Träger des Virus und damit mögliche Überträger sind [102]. Jedoch bleiben bei diesem Infektionsgeschehen noch sehr viele Fragen offen, die nur in einem One Health-Ansatz zufriedenstellend beantwortet werden können. Weitere Tierarten (▣ **Abb. 6**) könnten als Sentineltiere, wie gegenwärtig noch Pferde und nach umfangreicher Durchimpfung der Pferdepopulation Wirtschaftsgeflügel in Freilandhaltung oder Zoovögel, helfen, das aktuelle Infektionsrisiko des Menschen besser zu beurteilen [103]. Die Frage, warum bei Mensch und Pferd nur ein bestimmter, zum Glück kleiner Anteil der Infizierten schwer erkrankt, impliziert bestimmte Prädispositionen. Deren Kenntnis könnte ggf. genutzt werden, diese Menschen besser zu schützen.

Zoonotische Influenza-A-Viren als potenzielle Gefahr

Zu den zoonotischen Influenza-A-Viren (IAV) gehören bestimmte aviäre Influenzaviren (AIV), insbesondere die asiatischen hochpathogenen AIV des Subtyps

H5N1 und AIV des Subtyps H7N9 in China, aber auch einige der aviären H9N2-Viren [104]. In Deutschland sind bisher keine humanen Infektionen mit AIV berichtet worden. Anders verhält es sich bei der zweiten Gruppe, den Schweineinfluenzaviren (SIV). Ein bedeutendes Beispiel der jüngeren Zeit ist das pandemische H1N1-Virus von 2009 („Schweinegrippe“). Darüber hinaus kommt es immer wieder auch zu einzelnen Spillover-Infektionen bei Menschen in Deutschland mit im Schwein endemisch vorkommenden SIV der Subtypen H1 und H3, wobei es dann oft jüngere Personen betrifft und in der Regel ein Kontakt zu Schweinen bzw. Schweinehaltungen besteht. So konnten in Deutschland in den vergangenen 3 Jahren 2 solcher Infektionen erfasst und berichtet werden [105, 106]. Die klassischen SIV mischen sich zudem seit 2009 mit dem pandemischen H1N1 und es entstehen zahlreiche neue Reassortanten, die weiter beobachtet werden müssen [107].

Das zoonotische Potenzial der aktuell in Deutschland bei Wildvögeln zirkulierenden hochpathogenen AIV vom Subtyp H5N1 (HPAIV H5N1 clade 2.3.4.4B) ist immer noch als gering einzustufen, auch wenn es in Deutschland vereinzelte Übertragungen auf Karnivoren gegeben hat und weltweit bisher 7 Fälle beim Menschen berichtet wurden [108]. Hier ist es in jedem Fall notwendig, die Situation aufmerksam weiterzuverfolgen und insbesondere weitere Übertragungsfälle auf Säugetiere genau zu untersuchen. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der Berichte von ersten „Säugetier-zu-Säugetier“-Übertragungen in einer Nerzfarm in Spanien [109] und eventuell auch bei Seelöwen in Peru von Bedeutung ([110]; siehe ▣ **Tab. 1**).

Fazit

Die transdisziplinäre und sektorenübergreifende Zusammenarbeit hat bei zoonotischen Erkrankungen bereits eine lange Tradition. Diese wird auch für Kleinsäuger-assoziierte Erreger durch das Netzwerk „Nagetier-übertragene Pathogene“ [111] belegt. Eine intensive Zusammenarbeit von Human- und Veterinärmedizin hat in der Vergangenheit

zur erstmaligen Aufdeckung der Ursache von VSBV-1-bedingten humanen Enzephalitis-Fällen beigetragen [71]. Die One Health-Herangehensweise, bei der dann auch die Bio- und Umweltwissenschaften einbezogen werden, hat zu einem deutlich verbesserten Verständnis in der Epidemiologie viraler Zoonosen geführt. Nur durch dieses Verständnis werden die nachhaltige Bekämpfung dieser Erkrankungen und der Schutz vor Ansteckung sowie die Erarbeitung und/oder Anwendung nachhaltiger Kontrollmaßnahmen ermöglicht. Insbesondere Untersuchungen in Deutschland zu Hantaviren, Bornaviren oder FSME-Viren belegen die gemeinsame und holistische Aufklärung der Ursachen von Erkrankungshäufungen wie auch von ökologischen Prozessen. Ein besonders hervorzuhebendes Beispiel sind parallele BoDV-1-Untersuchungen von Menschen, Reservoirwirten, Vektoren und der Umwelt in Maitenbeth, einer Gemeinde in Bayern [10].

Während die Aufklärung der ätiologischen Ursachen von potenziell zoonotischen Erkrankungen voranschreitet, z. B. bei Bornaviren (siehe [71]), hat die Entdeckung „neuer“, d. h. bisher nicht bekannter Viren in Reservoirwirten zu einer erheblichen Wissenslücke bezüglich deren zoonotischen Potenzials geführt [24]. Andererseits trägt die Entdeckung bisher unbekannter Viren in den unterschiedlichen Reservoiren zu einer besseren Kenntnis der zirkulierenden Erreger bei, was eine wichtige Größe in der Prävention und Kontrolle von Infektionsgeschehen an der Mensch-Tier-Umwelt-Schnittstelle darstellt. Nichtsdestoweniger geht man gegenwärtig davon aus, dass nur ein Bruchteil der existierenden Viren bekannt ist [112]. Das betrifft beispielsweise auch Viren bei Spitzmäusen, wo erst in der jüngsten Vergangenheit eine „Virussuche“ begonnen hat [113]. Neben dem Fokus „Zoonosen“ sollten aber auch Erreger im Auge behalten werden, die bisher nur als Verursacher von Erkrankungen beim Tier erfasst worden sind und deren zoonotisches Potenzial noch unklar ist, wie z. B. beim Rustrelavirus [114–116].

Die One Health-basierten Untersuchungen berücksichtigen zunehmend

auch die Frage der Folgen des Klimawandels [12]. Natürlich konzentrieren sich diese One Health-Untersuchungen nicht nur auf virale Erreger, sondern beziehen auch alle anderen Erregergruppen, wie bakterielle Erreger, inkl. der Frage der Antibiotikaresistenzen, und Endoparasiten ein. Darüber hinaus wird zunehmend auch die Rolle des Mikrobioms und die Bedeutung von Co-Infektionen, inkl. solcher mit nicht zoonotischen Viren in Kleinsäugetieren, berücksichtigt, um ein ganzheitliches Bild der Gefährdung von Mensch und Tier zu generieren.

Die im Rahmen des One Health-Ansatzes gewonnenen Erkenntnisse werden zu einer ganzheitlichen Herangehensweise der Bekämpfung von Infektionskrankheiten und der Aufklärung der Bevölkerung beitragen. Gleiches gilt für die Kommunikation zwischen speziellen Risiko- und Fachgruppen in Humanmedizin, Veterinärmedizin, Epidemiologie und Biologie. Für die Ärztinnen und Ärzte des öffentlichen Gesundheitsdienstes wurden hierzu bereits mehrere Workshops im Rahmen der Jahrestagung ihres Bundesverbandes durchgeführt und die Erfahrungen daraus evaluiert [117].

Da für viele zoonotische Erreger, wie z. B. Hantaviren und HEV, für Menschen in Europa noch kein Impfstoff verfügbar ist und auch in absehbarer Zeit nicht zur Verfügung stehen wird, sind andere präventive Maßnahmen zur Verhinderung notwendig. Um die Gefährdung einer Erregerübertragung durch zum Beispiel Stechmücken zu reduzieren, sollten physikalische, biologische und chemische Verfahren der Mückenbekämpfung angewandt werden. Dazu sollten u. a. stehende, künstliche Gewässer (z. B. Regentonnen) regelmäßig geleert werden, um den Stechmücken kein Bruthabitat zu bieten. Zur Vermeidung von Stichen sollte lange Kleidung getragen, Mückenschutzmittel aufgetragen und die Fenster der Schlafräume mit Mückengaze verschlossen werden [100]. Zur besseren Erkennung von humanen Fällen von Zoonosen sollten Ärztinnen und Ärzte entsprechend geschult werden, so dass die gezielte Diagnostik auch angefordert wird. Nur ein gezieltes Zusammenwirken von Ärztinnen und Ärzten der

Veterinär- und Humanmedizin sowie des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD), der Veterinärämter mit den Expertenlaboren, der mit der Mückenbekämpfung betrauten Institutionen und der Umweltwissenschaftlerinnen und -wissenschaftler wird zukünftig eine bessere Überwachung von – in vielen Fällen potenziell tödlichen – Zoonosen ermöglichen. Im Sinne des One Health-Ansatzes wurde zum Beispiel das Merkblatt „Wie vermeide ich Hantavirus-Infektionen“ unter Einbeziehung human- und veterinärmedizinischer sowie Umwelt-Expertise gemeinsam durch Robert Koch-Institut, Friedrich-Loeffler-Institut, Bernhard Nocht-Institut und Julius Kühn-Institut erarbeitet.¹ Analog dazu wurde auch ein Merkblatt zur Vermeidung von Bornavirus-Infektionen erstellt.² Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat zudem Fragen und Antworten zur Hepatitis E-Virus-Übertragung mit Empfehlungen zum Schutz vor Infektionen zusammengestellt.³

Korrespondenzadresse

Apl. Prof. Rainer G. Ulrich

Institut für neue und neuartige Tierseuchenerreger, Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit Südufer 10, 17493 Greifswald-Insel Riems, Deutschland
rainer.ulrich@fli.de

Danksagung. Die Untersuchungen bei den beteiligten Personen wurden gefördert durch das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz, das Bundesministerium für Umwelt und Reaktorsicherheit, das Bundesministerium für Bildung und Forschung, das Bundesministerium für Gesundheit, das Bundesministerium für Verteidigung, Europäische Union, Deutsche Forschungsgemeinschaft und Deutsches Zentrum für Infektionsforschung. Wir danken Herrn PD Dr. Bernd-Alois Tenhagen (Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin) für die Anregung des Manuskriptthemas und für hilfreiche Diskussionen. Zudem danken wir Frau

¹ https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/Hantavirus/Merkblatt_PDF.html [Zugriffsdatum: 30/03/2023].

² <https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/B/Bornavirus/Merkblatt.pdf> [Zugriffsdatum: 30/03/2023].

³ <https://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zur-uebertragung-des-hepatitis-e-virus-durch-wild-und-hausschweine-und-daraus-gewonnene-lebensmittel.pdf> [Zugriffsdatum: 30/03/2023].

Dr. Ute Ziegler für die kritische Durchsicht und die Kommentierung des Manuskriptes.

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R.G. Ulrich, S. Drewes, V. Haring, J. Panajotov, M. Pfeffer, D. Rubbenstroth, J. Dreesman, M. Beer, G. Dobler, S. Knauf, R. Johne und M.M. Böhmer geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. One Health High-Level Expert Panel (OHHLEP), Adisasmito WB, Almuhairei S, Behraves CB, Bilivogui P, Bukachi SA, Casas N, Cediel Becerra N, Charron DF, Chaudhary A et al (2022) One Health: A new definition for a sustainable and healthy future. *PLoS Pathog* 18(6):e1010537
2. Plowright RK, Hudson PJ (2021) From protein to pandemic: the transdisciplinary approach needed to prevent spillover and the next pandemic. *Viruses* 13(7):1298. <https://doi.org/10.3390/v13071298>
3. Plowright RK, Parrish CR, McCallum H, Hudson PJ, Ko AI, Graham AL, Lloyd-Smith JO (2017) Pathways to zoonotic spillover. *Nat Rev Microbiol* 15(8):502–510. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.45>
4. Plowright RK, Reaser JK, Locke H, Woodley SJ, Patz JA, Becker DJ, Oppler G, Hudson PJ, Tabor GM (2021) Land use-induced spillover: a call to action to safeguard environmental, animal, and human health. *Lancet Planet Health* 5(4):e237–e245. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(21\)00031-0](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(21)00031-0)
5. Mandl JN, Ahmed R, Barreiro LB, Daszak P, Epstein JH, Virgin HW, Feinberg MB (2015) Reservoir host immune responses to emerging

- zoonotic viruses. *Cell* 160(1–2):20–35. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.12.003>
6. Lai CC, Hsu CK, Yen MY, Lee PI, Ko WC, Hsueh PR (2022) Monkeypox: An emerging global threat during the COVID-19 pandemic. *J Microbiol Immunol Infect* 55(5):787–794. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.07.004>
 7. Lum FM, Torres-Ruesta A, Tay MZ, Lin RTP, Lye DC, Renia L, Ng LFP (2022) Monkeypox: disease epidemiology, host immunity and clinical interventions. *Nat Rev Immunol* 22(10):597–613. <https://doi.org/10.1038/s41577-022-00775-4>
 8. Mitja O, Ogoina D, Titanji BK, Galvan C, Muyembe JJ, Marks M, Orkin CM (2023) Monkeypox. *Lancet* 401(10370):60–74. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02075-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02075-X)
 9. Zardi EM, Chello C (2022) Human monkeypox—A global public health emergency. *Int J Environ Res Public Health* 19(24):16781. <https://doi.org/10.3390/ijerph192416781>
 10. Landkreis Mühldorf am Inn Bornavirus: Studienergebnisse liegen vor (Pressemitteilung vom 29.11.2022). <https://www.lra-mue.de/mitteilungen/bornavirus-studienergebnisse-liegen-vor/>. Zugegriffen: 14. Febr. 2023
 11. Robert Koch-Institut SurvStat 2.0. <https://survstat.rki.de/>. Zugegriffen: 9. Febr. 2023
 12. Beermann S, Dobler G, Faber M, Frank C, Habedank B, Hagedorn P, Kampen H, Kuhn C, Nygren T, Schmidt-Chanasit J et al (2023) Auswirkungen von Klimaveränderungen auf Vektor- und Nagetier-assoziierte Infektionskrankheiten. *J Health Monit*
 13. Hofmann J, Heuser E, Weiss S, Tenner B, Schoppmeyer K, Esser J, Klier C, Drewes S, Ulrich RG, Kruger DH (2020) Autochthonous ratborne Seoul virus infection in woman with acute kidney injury. *Emerg Infect Dis* 26(12):3096–3099. <https://doi.org/10.3201/eid2612.200708>
 14. Frank C, Lachmann R, Stark K, Schmidt-Chanasit J, Eisermann P, Lühken R (2020) Autochthone Infektionen mit dem West-Nil-Virus in Deutschland 2018 und 2019. *Epid Bull* 25:3–10. <https://doi.org/10.25646/6943>
 15. Brockmann SO, Oehme R, Buckenmaier T, Beer M, Jeffery-Smith A, Spannenkrebs M, Haag-Milz S, Wagner-Wiening C, Schlegel C, Fritz J et al (2018) A cluster of two human cases of tick-borne encephalitis (TBE) transmitted by unpasteurised goat milk and cheese in Germany, May 2016. *Euro Surveill*. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.15.17-00336>
 16. Kock R, Caceres-Escobar H Situation analysis on the roles and risks of wildlife in the emergence of human infectious diseases. <https://portals.iucn.org/library/efiles/documents/2022-004-En.pdf>. Zugegriffen: 30. März 2023
 17. Mehl C, Wylezich C, Geiger C, Schauerte N, Mätz-Rensing K, Nesseler A, Höper D, Linnenbrink M, Beer M, Heckel G, Ulrich RG (2023) Reemergence of Lymphocytic Choriomeningitis Mammarenavirus, Germany. *Emerg Infect Dis* 29(3):631–634. <https://doi.org/10.3201/eid2903.221822>
 18. Robert Koch-Institut (2021) Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2020. Robert Koch-Institut, Berlin
 19. Smadel JE (1953) Epidemic hemorrhagic fever. *Am J Public Health Nations Health* 43(10):1327–1330. <https://doi.org/10.2105/ajph.43.10.1327>
 20. Johnson KM (2001) Hantaviruses: history and overview. *Curr Top Microbiol Immunol* 256:1–14. https://doi.org/10.1007/978-3-642-56753-7_1
 21. ICTV Virus taxonomy: 2021 release. <https://talk.ictvonline.org/>. Zugegriffen: 29.05.2023
 22. Carver S, Mills JN, Parmenter CA, Parmenter RR, Richardson KS, Harris RL, Douglass RJ, Kuenzi AJ, Luis AD (2015) Toward a mechanistic understanding of environmentally forced zoonotic disease emergence: Sin Nombre hantavirus. *BioScience* 65(7):651–666. <https://doi.org/10.1093/biosci/biv047>
 23. Ulrich R, Meisel H, Schütt M, Schmidt J, Kunz A, Klempa B, Niedrig M, Kimmig P, Pauli G, Krüger DH et al (2004) Verbreitung von Hantavirus-Infektionen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 47:661–670
 24. Drewes S, Ali HS, Sachsenhofer M, Rosenfeld UM, Binder F, Cuypers F, Schlegel M, Röhrs S, Heckel G, Ulrich RG (2017) Host-associated absence of human Puumala virus infections in northern and eastern Germany. *Emerg Infect Dis* 23(1):83–86. <https://doi.org/10.3201/eid2301.160224>
 25. Drewes S, Turni H, Rosenfeld UM, Obiegala A, Strakova P, Imholt C, Glatthaar E, Dressel K, Pfeffer M, Jacob J et al (2017) Reservoir-driven heterogeneous distribution of recorded human Puumala virus cases in south-west Germany. *Zoonoses Public Health* 64(5):381–390. <https://doi.org/10.1111/zph.12319>
 26. Binder F, Ryll R, Drewes S, Jagdmann S, Reil D, Hiltbrunner M, Rosenfeld UM, Imholt C, Jacob J, Heckel G et al (2020) Spatial and temporal evolutionary patterns in Puumala Orthohantavirus (PUUV) S segment. *Pathogens* 9(7):548. <https://doi.org/10.3390/pathogens9070548>
 27. Ettinger J, Hofmann J, Enders M, Tewald F, Oehme RM, Rosenfeld UM, Ali HS, Schlegel M, Essbauer S, Osterberg A et al (2012) Multiple synchronous outbreaks of Puumala virus, Germany, 2010. *Emerg Infect Dis* 18(9):1461–1464. <https://doi.org/10.3201/eid1809.111447>
 28. Krüger D (2012) Molekulare Unterscheidbarkeit der zirkulierenden Hantavirus-Stämme in den verschiedenen Ausbruchsregionen Deutschlands. *Epid Bull* 25:228–231
 29. Reil D, Binder F, Freise J, Imholt C, Beyrer K, Jacob J, Krüger DH, Hofmann J, Dreesman J, Ulrich RG (2018) Hantaviren in Deutschland: Aktuelle Erkenntnisse zu Erreger, Reservoir, Verbreitung und Prognosemodellen. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 131(11/12):453–464. <https://doi.org/10.2376/0005-9366-18003>
 30. Kallio ER, Klingstrom J, Gustafsson E, Manni T, Vaeheri A, Henttonen H, Vapalahti O, Lundkvist A (2006) Prolonged survival of Puumala hantavirus outside the host: evidence for indirect transmission via the environment. *J Gen Virol* 87(Pt 8):2127–2134. <https://doi.org/10.1099/vir.0.81643-0>
 31. Douron E, Moriniere B, Matheron S, Girard PM, Gonzalez JP, Hirsch F, McCormick JB (1984) HFRS after a wild rodent bite in the Haute-Savoie—and risk of exposure to Hantaan-like virus in a Paris laboratory. *Lancet* 1(8378):676–677. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)92187-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)92187-1)
 32. Hofmann J, Meier M, Enders M, Fuhrer A, Ettinger J, Klempa B, Schmidt S, Ulrich RG, Kruger DH (2014) Hantavirus disease in Germany due to infection with Dobrava-Belgrade virus genotype Kurkino. *Clin Microbiol Infect* 20(10):O648–655. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12543>
 33. Hofmann J, Kramer S, Herrlinger KR, Jeske K, Kuhns M, Weiss S, Ulrich RG, Krüger DH (2021) Tula virus as causative agent of hantavirus disease in immunocompetent person, Germany. *Emerg Infect Dis* 27(4):1234–1237. <https://doi.org/10.3201/eid2704.203996>
 34. Ulrich RG, Imholt C, Krüger DH, Krautkrämer E, Scheibe T, Essbauer SS, Pfeffer M (2013) Hantaviren in Deutschland: Gefahren für Zoo-, Heim-, Haus- und Nutztiere? *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 126(11):514–526
 35. Purdy MA, Drexler JF, Meng XJ, Norder H, Okamoto H, Van der Poel WHM, Reuter G, de Souza WM, Ulrich RG, Smith DB (2022) ICTV virus taxonomy profile: *Hepeviridae* 2022. *J Gen Virol*. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001778>
 36. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, Poleschuk VF (1983) Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 20(1):23–31. <https://doi.org/10.1159/000149370>
 37. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, Lehman JR, Webb DM, Tsareva TS, Haynes JS, Thacker BJ, Emerson SU (1997) A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94(18):9860–9865. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.18.9860>
 38. John R, Dremsek P, Reetz J, Heckel G, Hess M, Ulrich RG (2014) *Hepeviridae*: an expanding family of vertebrate viruses. *Infect Genet Evol* 27:212–229. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2014.06.024>
 39. Spahr C, Knauf-Witzens T, Vahlenkamp T, Ulrich RG, John R (2018) Hepatitis E virus and related viruses in wild, domestic and zoo animals: A review. *Zoonoses Public Health* 65(1):11–29. <https://doi.org/10.1111/zph.12405>
 40. Velavan TP, Pallerla SR, John R, Todt D, Steinmann E, Schemmerer M, Wenzel JJ, Hofmann J, Shih JWK, Wedemeyer H et al (2021) Hepatitis E: an update on one health and clinical medicine. *Liver Int* 41(7):1462–1473. <https://doi.org/10.1111/liv.14912>
 41. Faber M, Willrich N, Schemmerer M, Rauh C, Kuhnert R, Stark K, Wenzel JJ (2018) Hepatitis E virus seroprevalence, seroincidence and seroreversion in the German adult population. *J Viral Hepat* 25(6):752–758. <https://doi.org/10.1111/jvh.12868>
 42. Krumbholz A, Joel S, Neubert A, Dremsek P, Dürrwald R, John R, Hlinak A, Walther M, Lange J, Wutzler P et al (2013) Age-related and regional differences in the prevalence of hepatitis E virus-specific antibodies in pigs in Germany. *Vet Microbiol* 167(3):394–402. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2013.10.001>
 43. Denzin N, Borgwardt J (2013) Occurrence and geographical distribution of antibodies to hepatitis E virus in wild boars of Saxony-Anhalt, Germany (2011). *Berl Munch Tierarztl Wochenschr* 126(5–6):230–235. <https://doi.org/10.2376/0005-9366-126-230>
 44. Pallerla SR, Schembecker S, Meyer CG, Linh LTK, John R, Wedemeyer H, Bock CT, Kremsner PG, Velavan TP (2021) Hepatitis E virus genome detection in commercial pork livers and pork meat products in Germany. *J Viral Hepat* 28(1):196–204. <https://doi.org/10.1111/jvh.13396>
 45. Szabo K, Trojnar E, Anheyer-Behmenburg H, Binder A, Schotte U, Ellerbroek L, Klein G, John R (2015) Detection of hepatitis E virus RNA in raw sausages and liver sausages from retail in Germany using an optimized method. *Int J Food Microbiol* 215:149–156. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2015.09.013>
 46. Wolff A, Günther T, Albert T, John R (2020) Effect of sodium chloride, sodium nitrite and sodium nitrate on the infectivity of hepatitis E virus. *Food Environ Virol* 12(4):350–354. <https://doi.org/10.1007/s12560-020-09440-2>

47. Wolff A, Günther T, Albert T, Schilling-Loeffler K, Gadicherla AK, Johne R (2020) Stability of hepatitis E virus at different pH values. *Int J Food Microbiol* 325:108625. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108625>
48. Wolff A, Günther T, Johne R (2022) Stability of hepatitis E virus after drying on different surfaces. *Food Environ Virol* 14(2):138–148. <https://doi.org/10.1007/s12560-022-09510-7>
49. Ryll R, Eiden M, Heuser E, Weinhardt M, Ziege M, Höper D, Groschup MH, Heckel G, Johne R, Ulrich RG (2018) Hepatitis E virus in feral rabbits along a rural-urban transect in central Germany. *Infect Genet Evol* 61:155–159. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.03.019>
50. Johne R, Plenge-Bönig A, Hess M, Ulrich RG, Reetz J, Schielke A (2010) Detection of a novel hepatitis E-like virus in faeces of wild rats using a nested broad-spectrum RT-PCR. *J Gen Virol* 91(Pt 3):750–758. <https://doi.org/10.1099/vir.0.016584-0>
51. Ryll R, Bernstein S, Heuser E, Schlegel M, Dremsek P, Zumpe M, Wolf S, Pepin M, Bajomi D, Müller G et al (2017) Detection of rat hepatitis E virus in wild Norway rats (*Rattus norvegicus*) and Black rats (*Rattus rattus*) from 11 European countries. *Vet Microbiol* 208:58–68. <https://doi.org/10.1016/j.jvetmic.2017.07.001>
52. Purcell RH, Engle RE, Rood MP, Kabrane-Lazizi Y, Nguyen HT, Govindarajan S, St. Claire M, Emerson SU (2011) Hepatitis E virus in rats, Los Angeles, California, USA. *Emerg Infect Dis* 17(12):2216–2222. <https://doi.org/10.3201/eid1712.110482>
53. Rivero-Juarez A, Frias M, Perez AB, Pineda JA, Reina G, Fuentes-Lopez A, Freyre-Carrillo C, Ramirez-Arellano E, Alados JC, Rivero A et al (2022) Orthohepevirus C infection as an emerging cause of acute hepatitis in Spain: First report in Europe. *J Hepatol* 77(2):326–331. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.01.028>
54. Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit (2019) Bornavirus. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 62(4):519–532. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02904-2>
55. Dürrwald R, Ludwig H (1997) Borna disease virus (BDV), a (zoonotic?) worldwide pathogen. A review of the history of the disease and the virus infection with comprehensive bibliography. *Zentralbl Veterinarmed B* 44(3):147–184. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0450.1997.tb00962.x>
56. Schulze V, Grosse R, Fürstenau J, Forth LF, Ebinger A, Richter MT, Tappe D, Mertsch T, Klose K, Schlottau K et al (2020) Borna disease outbreak with high mortality in an alpaca herd in a previously unreported endemic area in Germany. *Transbound Emerg Dis*. <https://doi.org/10.1111/tbed.13556>
57. Schüppel KF, Kinne J, Reinacher M (1994) Bornavirus antigen detection in alpacas (*Lama pacos*) as well as in a sloth (*Cholepus didactylus*) and a pygmy hippopotamus (*Choeropsis liberiensis*). In: Hofmann R (Hrsg) Verhandlungsbericht XXXVI Internationales Symposium über Erkrankungen von Zootieren, Bd. 11. Akademie, Berlin, S 189–194
58. Rubbenstroth D, Schlottau K, Schwemmler M, Rissland J, Beer M (2019) Human bornavirus research: Back on track! *PLoS Pathog* 15(8):e1007873. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007873>
59. Dürrwald R, Kolodziejek J, Herzog S, Nowotny N (2007) Meta-analysis of putative human bornavirus sequences fails to provide evidence implicating Borna disease virus in mental illness. *Rev Med Virol* 17(3):181–203. <https://doi.org/10.1002/rmv.530>
60. Schwemmler M (2001) Borna disease virus infection in psychiatric patients: are we on the right track? *Lancet Infect Dis* 1(1):46–52. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(01\)00021-4](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(01)00021-4)
61. Schlottau K, Forth L, Angstwurm K, Höper D, Zecher D, Liesche F, Hoffmann B, Kegel V, Seehofer D, Platen S et al (2018) Fatal encephalitic Borna disease virus 1 in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 379(14):1377–1379. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1803115>
62. 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):1375–1377. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1800724>
63. Niller HH, Angstwurm K, Rubbenstroth D, Schlottau K, Ebinger A, Giese S, Wunderlich S, Banas B, Forth LF, Hoffmann D et al (2020) Zoonotic spillover infections with Borna disease virus 1 leading to fatal human encephalitis, 1999–2019: an epidemiological investigation. *Lancet Infect Dis* 20(4):467–477. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30546-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30546-8)
64. Böhmer MM, Haring V, Rubbenstroth D, Bauswein M, Tappe D, Sternjakob A, Pörtner K, Frank C, Wunderlich S, Zimmer C et al (2022) Selten, aber tödlich: Bornavirus-Enzephalitis. *Bayer Ärztbl* 9:434–437
65. Liesche F, Ruf V, Zoubaa S, Kaletka G, Rosati M, Rubbenstroth D, Herden C, Goehring L, Wunderlich S, Wachter MF et al (2019) The neuropathology of fatal encephalomyelitis in human Borna virus infection. *Acta Neuropathol* 138(4):653–665. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02047-3>
66. Tappe D, Frank C, Offergeld R, Wagner-Wiening C, Stark K, Rubbenstroth D, Giese S, Lattwein E, Schwemmler M, Beer M et al (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):20154. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56839-4>
67. Bauswein M, Eidschink L, Knoll G, Neumann B, Angstwurm K, Zoubaa S, Riemenschneider MJ, Lampl BMJ, Pregler M, Niller HH et al (2023) Human infections with Borna disease virus 1 (BoDV-1) primarily lead to severe encephalitis: further evidence from the Seroprevalence of Borna disease of Southern Germany. *Viruses* 15(1):188. <https://doi.org/10.3390/v15010188>
68. Dürrwald 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093659>
69. 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):2064–2066. <https://doi.org/10.3201/eid1912.131076>
70. 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):e137018. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0137018>
71. Hoffmann B, Tappe D, Höper D, Herden C, Boldt A, Mawrin C, Niederstrasser O, Müller T, Jenckel M, van der Grinten E et al (2015) A variegated squirrel bornavirus associated with fatal human encephalitis. *N Engl J Med* 373(2):154–162. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415627>
72. Silber LA, Soloviev VD (1946) Far Eastern tick-borne spring-summer (spring) encephalitis. *Am Rev Sov Med (Spec Suppl)*:1–80
73. Moritsch H, Krausler J (1959) Die Frühsommer-Meningoenzephalitis in Niederösterreich 1956–1958. Epidemiologie und klinische Aspekte im Seuchengebiet Neunkirchen. *Dtsch Med Wochenschr* 84:1934–1939. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1114551>
74. Kerlik J, Avdicova M, Stefkovicova M, Tarkovska V, Pantikova Valachova M, Molcanyi T, Mezenecv R (2018) Slovakia reports highest occurrence of alimentary tick-borne encephalitis in Europe: Analysis of tick-borne encephalitis outbreaks in Slovakia during 2007–2016. *Travel Med Infect Dis* 26:37–42. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2018.07.001>
75. Euringer K, Girk P, Kaier K, Peilstöcker J, Schmidt M, Müller-Steinhardt M, Rauscher B, Bressau E, Kern WV, Dobler G et al (2023) Tick-borne encephalitis virus IgG antibody surveillance: vaccination- and infection-induced seroprevalences, southwestern Germany, 2021. *Euro Surveill*. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.12.2200408>
76. Chitimia-Dobler L, Lindau A, Oehme R, Bestehorn-Willmann M, Antwerpen M, Drehmann M, Hiertl T, Mackenstedt U, Dobler G (2021) Tick-borne encephalitis vaccination protects from alimentary TBE infection: results from an alimentary outbreak. *Microorganisms* 9(5):889. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050889>
77. Mandl CW, Heinz FX, Stöckl E, Kunz C (1989) Genome sequence of tick-borne encephalitis virus (Western subtype) and comparative analysis of nonstructural proteins with other flaviviruses. *Virology* 173(1):291–301. [https://doi.org/10.1016/0042-6822\(89\)90246-8](https://doi.org/10.1016/0042-6822(89)90246-8)
78. Haglund M, Günther G (2003) Tick-borne encephalitis—pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine* 21(Suppl 1):S11–S18. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(02\)00811-3](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(02)00811-3)
79. Chitimia-Dobler L, Mackenstedt U, Kahl O (2021) Tick-borne encephalitis—The book
80. Gresikova M (1958) Recovery of the tick-borne encephalitis virus from the blood and milk of subcutaneously infected sheep. *Acta Virol* 2(2):113–119
81. Gonzalez G, Bournez L, Moraes RA, Marine D, Galon C, Vorimore F, Cochin M, Nougairède A, Hennechart-Collette C, Perelle S et al (2022) A one-health approach to investigating an outbreak of alimentary tick-borne encephalitis in a non-endemic area in France (Ain, eastern France): a longitudinal serological study in livestock, detection in ticks, and the first tick-borne encephalitis virus isolation and molecular characterisation. *Front Microbiol* 13:863725. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.863725>
82. Holzmann H, Aberle SW, Stiasny K, Werner P, Mischak A, Zainer B, Netzer M, Koppi S, Bechter E, Heinz FX (2009) Tick-borne encephalitis from eating goat cheese in a mountain region of Austria. *Emerg Infect Dis* 15(10):1671–1673. <https://doi.org/10.3201/eid1510.090743>
83. Erber W, Schmitt H-J, Vuković Janković T (2021) Tick-borne encephalitis—The Book
84. European Centre for Disease Prevention and Control (2022) Tick-borne encephalitis. In: ECDC Annual epidemiological report for 2020. ECDC, Stockholm
85. Ständige Impfkommission (2023) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2023. *Epid Bull* 4:3–68

86. Randolph SE (2010) To what extent has climate change contributed to the recent epidemiology of tick-borne diseases? *Vet Parasitol* 167(2–4):92–94. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.09.011>
87. Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH (1940) A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med* 20(4):471–492
88. Calistri P, Giovannini A, Hubalek Z, Ionescu A, Monaco F, Savini G, Lelli R (2010) Epidemiology of west Nile in Europe and in the Mediterranean basin. *Open Virol J* 4:29–37. <https://doi.org/10.2174/1874357901004020029>
89. Lanciotti RS, Roehrig JT, Deubel V, Smith J, Parker M, Steele K, Crise B, Volpe KE, Crabtree MB, Scherret JH et al (1999) Origin of the West Nile virus responsible for an outbreak of encephalitis in the northeastern United States. *Science* 286(5448):2333–2337. <https://doi.org/10.1126/science.286.5448.2333>
90. Costa EA, Giovanetti M, Catenacci SL, Fonseca V, Aburjaile FF, Chalhoub FLL, Xavier J, Campos de Melo Iani F, da Cunha ESMVA, Freitas Henriques D et al (2021) West Nile virus in Brazil. *Pathogens* 10(7):896. <https://doi.org/10.3390/pathogens10070896>
91. Ziegler U, Bergmann F, Fischer D, Müller K, Holicki CM, Sadeghi B, Sieg M, Keller M, Schwehn R, Reuschel M et al (2022) Spread of west Nile virus and Usutu virus in the German bird population, 2019–2020. *Microorganisms* 10(4):807. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10040807>
92. Ziegler U, Santos PD, Groschup MH, Hattendorf C, Eiden M, Höper D, Eisermann P, Keller M, Michel F, Klopffleisch R et al (2019) West Nile virus epidemic in Germany triggered by epizootic emergence. *Viruses* 12(4):2020. <https://doi.org/10.3390/v12040448>
93. Habarugira G, Suen WW, Hobson-Peters J, Hall RA, Bielefeldt-Ohmann H (2020) West Nile virus: an update on Pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and “one health” implications. *Pathogens* 9(7):589. <https://doi.org/10.3390/pathogens9070589>
94. Hubalek Z (2000) European experience with the West Nile virus ecology and epidemiology: could it be relevant for the New World? *Viral Immunol* 13(4):415–426. <https://doi.org/10.1089/vim.2000.13.415>
95. Hayes EB, Komar N, Nasci RS, Montgomery SP, O’Leary DR, Campbell GL (2005) Epidemiology and transmission dynamics of West Nile virus disease. *Emerg Infect Dis* 11(8):1167–1173. <https://doi.org/10.3201/eid1108.050289a>
96. Sejvar JJ (2014) Clinical manifestations and outcomes of West Nile virus infection. *Viruses* 6(2):606–623. <https://doi.org/10.3390/v6020606>
97. Pietsch C, Michalski D, Münch J, Petros S, Bergs S, Trawinski H, Lübbert C, Liebert UG (2020) Autochthonous West Nile virus infection outbreak in humans, Leipzig, Germany, August to September 2020. *Euro Surveill.* <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.46.2001786>
98. Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) Stellungnahme zur Immunisierung von Pferden gegen das West Nil-Virus. https://www.openagrar.de/servlets/MCRFileNodeServlet/openagrar_derivate_00017232/Stellungnahme_WNV-Impfung_Pferde_2018-10-22.pdf. Zugegriffen: 13. Febr. 2023
99. Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) Tierseuchen-Informationssystem (TSIS). <https://www.tsis.fli.de/Default.aspx>. Zugegriffen: 29.05.2023
100. Frank C, Schmidt-Chanasit J, Ziegler U, Lachmann R, Pruessel K, Offergeld R (2022) West Nile virus in Germany: an emerging infection and its relevance for transfusion safety. *Transfus Med Hemother* 49(4):192–204. <https://doi.org/10.1159/000525167>
101. Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) FAQ—West Nil Virus. <https://www.fli.de/de/aktuelles/tierseuchengeschehen/west-nil-virus/>. Zugegriffen: 29.05.2023
102. Kampen H, Holicki CM, Ziegler U, Groschup MH, Tews BA, Werner D (2020) West Nile virus mosquito vectors (diptera: Culicidae) in Germany. *Viruses* 12(5):493. <https://doi.org/10.3390/v12050493>
103. Ganzenberg S, Sieg M, Ziegler U, Pfeffer M, Vahlenkamp TW, Horugel U, Groschup MH, Lohmann KL (2020) Seroprevalence and risk factors for equine west Nile virus infections in eastern Germany. *Viruses* 14(6):2022. <https://doi.org/10.3390/v14061191>
104. ECDC Surveillance and disease data for zoonotic influenza. <https://www.ecdc.europa.eu/en/avian-influenza-humans/surveillance-and-disease-data>. Zugegriffen: 15. Febr. 2023
105. Dürrwald R, Wedde M, Biere B, Oh DY, Hessler-Klee M, Geidel C, Volmer R, Hauri AM, Gerst K, Thurmer A et al (2020) Zoonotic infection with swine A/H1N1 influenza virus in a child, Germany, June 2020. *Euro Surveill.* <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.42.2001638>
106. World Health Organization (WHO) Influenza A(H1N1)—Germany. <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON384>. Zugegriffen: 15. Febr. 2023
107. Henritzi D, Petric PP, Lewis NS, Graaf A, Pessia A, Starick E, Breithaupt A, Strebelow G, Luttermann C, Parker LMK et al (2020) Surveillance of European domestic pig populations identifies an emerging reservoir of potentially zoonotic swine influenza A viruses. *Cell Host Microbe* 28(4):614–627. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.07.006>
108. ECDC Avian influenza overview September–December 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Avian%20Influenza%20Overview%20Sep-Dec%202022.pdf>. Zugegriffen: 15. Febr. 2023
109. Agüero M, Monne I, Sanchez A, Zecchin B, Fusaro A, Ruano MJ, Del Valle Arrojo M, Fernandez-Antonio R, Souto AM, Tordable P et al (2023) Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus infection in farmed minks, Spain, October 2022. *Euro Surveill.* <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.3.2300001>
110. Schnirring L Peru confirms H5N1 avian flu in marine mammals, part of southward spread. <https://www.cidrap.umn.edu/avian-influenza-bird-flu/peru-confirms-h5n1-avian-flu-marine-mammals-part-southward-spread>; Zugegriffen: 15. Febr. 2023
111. Ulrich RG, Heckel G, Pelz HJ, Wieler LH, Nordhoff M, Dobler G, Freise J, Matuschka FR, Jacob J, Schmidt-Chanasit J et al (2009) Nagetiere und Nagetierassoziierter Krankheitsreger. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 52(3):352–369. <https://doi.org/10.1007/s00103-009-0798-4>
112. Drewes S, Strakova P, Drexler JF, Jacob J, Ulrich RG (2017) Assessing the diversity of rodent-borne viruses: exploring of high-throughput sequencing and classical amplification/sequencing approaches. *Adv Virus Res* 99:61–108. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2017.08.002>
113. John R, Tausch SH, Grutze J, Falkenhagen A, Patzina-Mehling C, Beer M, Höper D, Ulrich RG (2019) Distantly related rotaviruses in common shrews, Germany, 2004–2014. *Emerg Infect Dis* 25(12):2310–2314. <https://doi.org/10.3201/eid2512.191225>
114. Bennett AJ, Paskey AC, Ebinger A, Pfaff F, Priemer G, Höper D, Breithaupt A, Heuser E, Ulrich RG, Kuhn JH et al (2020) Relatives of rubella virus in diverse mammals. *Nature* 586(7829):424–428. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2812-9>
115. Pfaff F, Breithaupt A, Rubbenstroth D, Nippert S, Baumbach C, Gerst S, Langner C, Wylezich C, Ebinger A, Höper D et al (2022) Revisiting rustrela virus: new cases of encephalitis and a solution to the capsid enigma. *Microbiol Spectr* 10(2):e10322. <https://doi.org/10.1128/spectrum.00103-22>
116. Matiasiek K, Pfaff F, Weissenböck H, Wylezich C, Kolodziejek J, Tengstrand S, Ecker F, Nippert S, Starcky P, Litz B et al (2023) Mystery of fatal ‘staggering disease’ unravelled: novel rustrela virus causes severe meningoencephalomyelitis in domestic cats. *Nat Commun* 14(1):624. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36204-w>
117. Schmitz S, Klier C, Prinnck C, Meyer-Schlinkmann K, Mylius M, Dressel K, Kleele S, Winter F, Campe A, Rissland J et al (2023) ÖGD-Expertise in die Forschung bringen: eine Workshop-Reihe zu vektorübertragenen und weiteren zoonotischen Erkrankungen. *Gesundheitswesen (im Druck)*
118. Krüger DH, Ulrich RG, Hofmann J (2013) Hantaviren als zoonotische Krankheitsreger in Deutschland. *Dtsch Arztebl Int* 110(27–28):461–467. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0461>
119. John R, Althof N, Falkenhagen A (2023) Hepatitis E-Virus. *Erkrankung, Übertragung, Nachweis, Inaktivierung, Behr’s, Hamburg*
120. John R, Althof N, Nöckler K, Falkenhagen A (2022) Das Hepatitis-E-Virus – ein zoonotisches Virus: Verbreitung, Übertragungswege und Bedeutung für die Lebensmittelsicherheit. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 65(2):202–208. <https://doi.org/10.1007/s00103-021-03476-w>
121. Schlottau K, Hoffmann B, Homeier-Bachmann T, Fast C, Ulrich RG, Beer M, Hoffmann D (2017) Multiple detection of zoonotic variegated squirrel bornavirus 1 RNA in different squirrel species suggests a possible unknown origin for the virus. *Arch Virol* 162(9):2747–2754. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3432-z>
122. Schlegel M, Klempa B, Auste B, Bemmam M, Schmidt-Chanasit J, Buchner T, Groschup MH, Meier M, Balkema-Buschmann A, Zoller H et al (2009) Dobrava-Belgrade virus spillover infections, Germany. *Emerg Infect Dis* 15(12):2017–2020. <https://doi.org/10.3201/eid1512.090923>
123. Rasche FM, Schmidt S, Kretzschmar C, Mertens M, Thiel J, Groschup MH, Schlegel M, Mayer C, Lindner TH, Schiekofer S et al (2015) Autochthonous Dobrava-Belgrade virus infection in eastern Germany. *Clin Nephrol* 83(2):111–116. <https://doi.org/10.5414/CN108192>
124. Schmidt S, Sachsenhofer M, Drewes S, Schlegel M, Wanka KM, Frank R, Klimpel S, von Blanckenhagen F, Maaz D, Herden C et al (2016) High genetic structuring of Tula hantavirus. *Arch Virol* 161(5):1135–1149. <https://doi.org/10.1007/s00705-016-2762-6>
125. Heuser E, Drewes S, Trimpert J, Kunec D, Mehl C, de Cock M, de Vries A, Klier C, Oskamp M, Tenhaken P et al (2023) Pet rats as the likely reservoir for human Seoul orthohantavirus infection. *Viruses* 15(2):467. <https://doi.org/10.3390/v15020467>
126. Jeske K, Hiltbrunner M, Drewes S, Ryll R, Wenk M, Spakova A, Petraityte-Burneikiene R, Heckel G, Ulrich RG (2019) Field vole-associated Trammersee hantavirus from Germany represents a novel

- hantavirus species. *Virus Genes* 55(6):848–853. <https://doi.org/10.1007/s11262-019-01706-7>
127. Schlegel M, Radosa L, Rosenfeld UM, Schmidt S, Triebenbacher C, Löhner PW, Fuchs D, Heroldova M, Janova E, Stanko M et al (2012) Broad geographical distribution and high genetic diversity of shrew-borne Seewis hantavirus in Central Europe. *Virus Genes* 45(1):48–55. <https://doi.org/10.1007/s11262-012-0736-7>
 128. Obiegala A, Albrecht C, Dafalla M, Drewes S, Oltersdorf C, Turni H, Imholt C, Jacob J, Wagner-Wiening C, Ulrich RG et al (2017) *Leptospira* spp. in small mammals from areas with low and high human hantavirus incidences in southwest Germany. *Vector Borne Zoonotic Dis* 17(5):312–318. <https://doi.org/10.1089/vbz.2016.2036>
 129. Radosa L, Schlegel M, Gebauer P, Ansorge H, Heroldova M, Janova E, Stanko M, Mosansky L, Fricova J, Pejcoch M et al (2013) Detection of shrew-borne hantavirus in Eurasian pygmy shrew (*Sorex minutus*) in Central Europe. *Infect Genet Evol* 19:403–410. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.04.008>
 130. Laenen L, Vergote V, Kafetzopoulou LE, Wawina TB, Vassou D, Cook JA, Hugot JP, Deboutte W, Kang HJ, Witkowski PT et al (2018) A novel hantavirus of the European mole, Bruges virus, is involved in frequent Nova virus coinfections. *Genome Biol Evol* 10(1):45–55. <https://doi.org/10.1093/gbe/evx268>
 131. Dafalla M, Orłowska A, Keles SJ, Strakova P, Schlottau K, Jeske K, Hoffmann B, Wibbelt G, Smreczak M, Müller T et al (2022) Hantavirus Brno loanvirus is highly specific to the common noctule bat (*Nyctalus noctula*) and widespread in Central Europe. *Virus Genes*. <https://doi.org/10.1007/s11262-022-01952-2>
 132. Spahr C, Ryll R, Knauf-Witzens T, Vahlenkamp TW, Ulrich RG, Johne R (2017) Serological evidence of hepatitis E virus infection in zoo animals and identification of a rodent-borne strain in a Syrian brown bear. *Vet Microbiol* 212:87–92. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2017.11.005>
 133. Johne R, Heckel G, Plenge-Bönig A, Kindler E, Maresch C, Reetz J, Schielke A, Ulrich RG (2010) Novel hepatitis E virus genotype in Norway rats, Germany. *Emerg Infect Dis* 16(9):1452–1455. <https://doi.org/10.3201/eid1609.100444>
 134. Johne R, Dremsek P, Kindler E, Schielke A, Plenge-Bönig A, Gregersen H, Wessels U, Schmidt K, Rietschel W, Groschup MH et al (2012) Rat hepatitis E virus: geographical clustering within Germany and serological detection in wild Norway rats (*Rattus norvegicus*). *Infect Genet Evol* 12(5):947–956. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2012.02.021>
 135. Ryll R, Heckel G, Corman VM, Drexler JF, Ulrich RG (2019) Genomic and spatial variability of a European common vole hepevirus. *Arch Virol* 164(11):2671–2682. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04347-1>
 136. Drexler JF, Seelen A, Corman VM, Fumie Tateno A, Cottontail V, Melim Zerbinati R, Gloza-Rausch F, Klose SM, Adu-Sarkodie Y, Oppong SK et al (2012) Bats worldwide carry hepatitis E virus-related viruses that form a putative novel genus within the family *Hepeviridae*. *J Virol* 86(17):9134–9147. <https://doi.org/10.1128/JVI.00800-12>
 137. Schlottau K, Jenckel M, van den Brand J, Fast C, Herden C, Höper D, Homeier-Bachmann T, Thielebein J, Mensing N, Diender B et al (2017) Variegated squirrel Bornavirus 1 in squirrels, Germany and the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 23(3):477–481. <https://doi.org/10.3201/eid2303.161061>
 138. Schielke A, Ibrahim V, Czogiel I, Faber M, Schrader C, Dremsek P, Ulrich RG, Johne R (2015) Hepatitis E virus antibody prevalence in hunters from a district in Central Germany, 2013: a cross-sectional study providing evidence for the benefit of protective gloves during disembowelling of wild boars. *BMC Infect Dis* 15:440. <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1199-y>