

Choroba bornaska – tajemnicza choroba

Zdzisław Gliński, Andrzej Żmuda

z Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Lublinie

Borna disease – a mysterious disease

Gliński Z., Żmuda A., Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

Borna disease virus (BoDV, Orthobornavirus; Bornaviridae), is the causative agent of Borna disease, mostly lethal polioencephalomyelitis that affects primarily horse and sheep but also and other mammals. It is ssRNA virus, that replicates within the nucleus of target cells, at first at the entry site, than it migrates intraaxonally towards the brain, cerebellum and medulla oblongata. The infection of the central nervous system results in severe neurological disorder that is caused primarily by the hosts cell-mediated immunopathological reactions. The clinical manifestations of the bornaviral diseases are highly variable. Thus, in addition to acute, lethal encephalitis, they can cause persistent neurologic disease associated with diverse behavioral changes. They also cause a severe retinitis resulting in blindness. The zoonotic potential of the virus has been a matter of an unresolved scientific dispute for decades. The impact of BDV on mental health still remains controversial. BoDV-1 can induce encephalitis cases, establishing the infection as a potentially lethal zoonosis which can impact both immunocompromised and healthy individuals. Diagnosis can be made serologically (ELISA, IF, Western blot), but detection of antigen markers in peripheral white blood cells (ELISA, FACS) and/or in the brain combined with nucleic acid amplification (nested RT-PCR), is more profitable.

Keywords: Borna disease, immunopathology, diagnosis, neurologic disorders.

W odniesieniu do niewielu chorób zakaźnych ludzi i zwierząt istnieje tak wiele rozbieżnych informacji co do ich etiologii, rezerwuarów zarazka, dróg krążenia w biotopach, patogenyzy i przebiegu klinicznego, co w przypadku choroby bornaskiej. Jest to zakaźna, zaraźliwa, bardzo często śmiertelna, choroba wielu gatunków zwierząt, głównie owiec i koni, przebiegająca z objawami zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego. Na zakażenie doświadczalne wrażliwe są młode szczury i chomiki (1). Wydaje się, że wirus choroby bornaskiej (BoDV) może zakażać wszystkie zwierzęta ciepłokrwiste (2).

Istnieją doniesienia z 1660 r. o chorobie koni przebiegającej wśród objawów neurologicznych, wśród których dominowało otępienie i posmutnienie. W 1716 r. notowano przypadki choroby koni cechujące się zmianą zachowania i świadomości wraz ze stanami depresji i podniecenia. W 1822 r. opisano u koni objawy zajęcia ośrodkowego układu nerwowego przypominające chorobę bornaską (3). Po raz pierwszy epidemię choroby określonej jako bornaska zanotowano w 1885 r. w miejscowości Borna (Saksonia), gdzie wśród objawów neurologicznych chorowały masowo owce i przy dużym współczynniku śmiertelności konie. Etiologię wirusową choroby ustalili Zwick i wsp., zakażając zdrowe konie jałowym bakteriologicznie homogenatem mózgu chorych koni. W 1929 r. wyizolowano wirus

będący przyczyną choroby, natomiast Herzog i Rotto uzyskali hodowlę wirusa choroby bornaskiej w linii komórkowej (4). Dużym postępem była molekularna charakterystyka wirusa (5) oraz wykazanie udziału odporności komórkowej w patogenyzy choroby (6). W 1996 r. wirus choroby bornaskiej na podstawie molekularnej charakterystyki genomu zaliczono do rodziny *Bornaviridae*, obecnie w rodzaju *Orthobornavirus* (7).

Epidemiologia

Dotychczas nie ustalono zasięgu występowania, rezerwuarów i dróg krążenia zarazka w środowisku. Jednym z naturalnych rezerwuarów, oprócz innych dzikich drobnych gryzoni, jest najprawdopodobniej ryjówka białozęba (*Crocidua leucodon*), która nie choruje, ale wydalą BoDV z moczem, śliną, kałem i zluszcującym się nabłonkiem (8). Na zakażenie naturalne i doświadczalne jest wrażliwa duża liczba gatunków zwierząt. Wirus choroby Borna ma przy tym charakter zoonotyczny (9). Oprócz owiec i koni chorują kozy, krowy, psy, rysie, lisy, jelenie. Koty są ostatecznymi gospodarzami i mechanicznymi wektorami BoDV (10). Chorują też zwierzęta egzotyczne, jak małpy, leniwce, lamy, alpaki, hipopotamy (11). Wirus występuje u papugowatych, gęsi kanadyjskich i łabędzi (12). Choroba występuje stacjonarnie i enzootycznie, najczęściej w dolinach rzek w okresie od lutego do czerwca. Endemie notuje się w Niemczech, Austrii, Anglii, Szwajcarii, Japonii, Izraelu, USA, Francji i Wielkiej Brytanii. Ważną cechą jest nosicielstwo wirusa przez duży odsetek zwierząt w populacji, dotyczy to szczególnie koni, owiec, kotów, psów i ludzi. Wirus jest wydalany z organizmu jeszcze przed wystąpieniem pierwszych objawów choroby. Zakażenie szerzy się za pośrednictwem śliny, wycieku z nosa i worka spojówkowego, moczu, kału i mleka, a także ze środowiska oraz za pośrednictwem karmy i wody zanieczyszczonej przez wirus (13, 14).

Właściwości wirusa BoDV

Czynnikiem etiologicznym choroby bornaskiej jest neurotropowy wirus (BoDV, *Orthobornavirus*, *Mononegavirales*) o wirionie kształtu dwudziestościanu o średnicy 80–100 nm, posiadający otoczkę białkową (56 kDa), z jednopasmowym niesegmentowanym RNA (8.9 kB) o polaryzacji ujemnej jako materiałem genetycznym (15). Zidentyfikowano dwa typy BoDV-1 i BoDV-2. Genom wirusa koduje sześć białek: nukleoproteinę N (40 kDa), białko p10 (x), fosfoproteinę P (24 kDa), białko matrix (M) (14,5 kDa), glikoproteinę G (94 kDa) i polimerazę L (180 kDa). Białko p10 pełni najprawdopodobniej rolę białka transportu jądrowego (16). Białko M indukuje przeciwciała

neutralizujące wirus i jest zaangażowane w łączenie się wirusa z komórką. Białko G uczestniczy w neutralizacji wirionu (17). Białka N, P i L oraz RNA wirusa tworzą kompleks rybonukleoproteinowy (RNP). Replikacja i transkrypcja mają miejsce w jądrze zakażonej komórki (18). BoDV replikuje się w liniach hodowli komórek mózgu embrionów królików i szczurów, z reguły nie działa cytopatycznie (4). Wirus traci zakaźności w -20°C po roku, w 4°C po trzech miesiącach, 20°C po tygodniu i w 37°C po pięciu dniach, 56°C po trzech dniach w $\text{pH} < 5$ – $\text{pH} > 12$. Przeżywa 1–3 lata w stanie wysuszonym, zachowuje zdolności zakaźne w mleku przez trzy miesiące, w wodzie bieżącej przez miesiąc, w rozkładającym się moczu przez trzy tygodnie. W 70°C ginie po 10 min. Skutecznymi środkami odkażającymi są detergenty, preparaty zawierające chlor, 1% formalina i promienie ultrafioletowe.

Patogeneza

BoDV cechuje się wybitnymi właściwościami neurotropowymi. Narządem docelowym wirusa jest ośrodkowy układ nerwowy, zwłaszcza struktury limbiczne mózgu, istota szara kory mózgowej i pień mózgu. Układ limbiczny steruje zachowaniem, pobieraniem pokarmu i wody, reakcjami obronnymi, agresją i popędem płciowym, a także analizą i integracją bodźców ze środowiska. Zakażenie ma charakter trwały, bowiem utrzymuje się przez całe życie. Bramą wejścia wirusa jest jama nosowa, gardło lub jelita, skąd droga nerwów, zwłaszcza nerwu węchowego z jamy nosowej, rozprzestrzenia się w ośrodkowym układzie nerwowym (19). W zakażeniach naturalnych u koni wirus po osiągnięciu opuszki węchowej migruje przez zakręt zębaty i podwzgórze do mózdzku i rdzenia przedłużonego. Lokalizuje się w jądrze neuronów, w mniejszej ilości w cytoplazmie przylegającej do jądra, dendrytach i aksonach nerwowych (20). BoDV zakaża siatkówkę oka, migrując z mózgu wzdłuż nerwu wzrokowego, co prowadzi do zwyrodnienia siatkówki i jej nacieku limfocytarno-plazmatycznego i ślepoty regularnie występującej u koni w chorobie bornaskiej (21). Zakażenie indukuje niskie miano przeciwciał neutralizujących w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym (22). Miejscowy mikroglej i zmobilizowane makrofagi po wykryciu zakażonych wirusem komórek syntetyzują i uwalniają antywirusowe cytokiny i chemokiny (23), które mobilizują limfocyty T i komórki NK do ognisk zakażenia. Następstwem prezentacji antygenów przez komórki APC, wydzielone cytokiny przez mikroglia i astrocyty stymulują antywirusową odpowiedź limfocytów T typu 1. Cechuje się ona produkcją $\text{IFN-}\gamma$ oraz $\text{TNF-}\alpha$ (24). Rozwija się ciężkie rozsiane zapalenie opon, mózgu i rdzenia tła immunologicznego z naciekiem komórek jednojądrzastych (25). Zapalenie rozszerza się z substancji szarej na istotę białą mózgu, obejmuje nerwy i zwoje rdzenia. Trzem mechanizmom przypisuje się udział w destrukcji zainfekowanych BoDV neuronów. Zakażone neurony są niszczone w reakcji cytotoxycywności komórkowej zależnej od limfocytów T CD8^+ , na skutek burzy cytokin prozapalnych uwalnianych przez komórki mezogleju oraz w następstwie sztoru glutaminoergicznego

związanego z zaburzeniem regulacji poziomu glutaminianu w mózgu przez zakażone wirusem astrocyty (26). Czasem w neuronach i komórkach neurogleju występują kwasochłonne śródjądrowe ciała wtręto-we Joest-Degena.

Objawy kliniczne

Konie

W okresie od czterech tygodni do trzech miesięcy po zakażeniu rozwija się ostre zapalenie opon mózgowych i mózgu. Na czoło objawów jako pierwsze wysuwają się zmiany w zachowaniu, postawienie uszu, drżenie skóry i opadanie głowy. Czasem na początku choroby można wyróżnić trzy zespoły objawów: depresję lub podniecenie, ośrodkowego pochodzenia zaburzenia czucia oraz hiperkinezję i ataksję (6). Następnie pojawia się zaburzenie świadomości, gorączka, utrata apetytu, ruchy maneżowe ze stanami depresji i podniecenia poprzedzającymi ataksję. Konie przyjmują charakterystyczną postawę, wyciągają do przodu lub krzyżują kończyny, podtrzymują się przed upadkiem, opierając głowę o mur lub żłób. Może wystąpić zgrzytanie zębami, niedowład, neurogeny kręcz szyi, ślepotą. Przy współczynniku zachorowalności nieprzekraczającym 5% śmiertelność wynosi ok. 80%. Zgon poprzedzony śpiączką następuje po 1–4 tygodniach od pojawienia się objawów klinicznych (26, 27). Postać przewlekła, cechująca się nawrotami choroby, występuje u 10% chorych. Może rozwijać się trwałe nosicielstwo wirusa. U ozdowieńców często występuje trwałe niedowład kończyn, ślepotą, napady skurczów mięśniowych i postępujące charłactwo. Często mają miejsce zakażenia bezobjawowe, o czym świadczą dodatnie wyniki badań serologicznych (20). W Niemczech, Szwajcarii, Liechtensteinie i Austrii, gdzie choroba bornaska występuje endemicznie, ok. 12% koni jest seropozytywnych.

Badaniem histopatologicznym mózgu stwierdza się nieropne zapalenie opon, mózgu i rdzenia, ogniska zapalne w podwzgórze, wzdłuż centralnej osi śródmózgowia i podwzgórza, zwyrodnienie komórek zwojowych oraz rozplem komórek glejowych. Ogniska zapalne są utworzone z okołonaczyniowych nacieków limfocytów głównie umiejscowionych w istocie szarej kory mózgowej.

Owce

U owiec z reguły wskaźnik zachorowalności jest wyższy aniżeli u koni. Objawy kliniczne zależą od nasilenia uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i są najwyraźniej zaznaczone w ciężkim zapaleniu opon mózgowych i mózgu (28). Wczesną fazę choroby cechuje nadmierna wrażliwość na bodźce, letarg, otępienie i ataksja, Niekiedy występuje gorączka, utrata apetytu, zaparcie i kolka jelitowa. Najczęściej pomiędzy 4–10 dniem choroby objawy kliniczne nasilają się, występują naprzemiennie okresy podniecenia lub osowienia, parcie na przeszkody, zaburzenie postawy ciała, chwiejność chodu, ataksja, zez, oczopląs, ślepotą. Pod koniec choroby pojawia się neurogeny

kręcz szyi, ruchy maneżowe, zaburzenia połykania pokarmu i żucia, drgawki. Ponad 50% zwierząt pada najczęściej po 1–3 tygodniach trwania choroby. U części ozdowieńców mogą wystąpić nawroty choroby w łagodniejszej formie, zwłaszcza pod wpływem stresu (29, 30).

Badaniem sekcyjnym sporadycznie stwierdza się przekrwienie i wybroczyny w mózgu. Zmiany histopatologiczne dotyczą głównie istoty szarej mózgu, rdzenia kręgowego oraz siatkówki oka i mają charakter nieropnego zapalenia z naciekiem okołonaczyniowym limfocytów i makrofagów. Występuje zwyrodnienie i martwica neuronów.

Bydło

Bydło rzadko choruje. Wśród objawów dominują zaburzenia neurologiczne, jałówki padają wśród objawów postępującego porażenia, zalegania i biegunki. W Niemczech 50% zdrowego bydła jest seropozytywne lub reaguje dodatnio na antygeny BoDV (6). Testem immunohistochemicznym wykazano obecność antygeny BoDV w neuronach, zwłaszcza w jądrze i dendrytach chorobowo zmienionych odcinków mózgu krowy i buhaja z ciężkimi podostrymi postępującymi zaburzeniami neurologicznymi. Miano przeciwciał w surowicy wyniosło 1:80 (31). W Japonii 11 (10,9%) z 101 surowic bydła w teście ELISA i 21 (20,7%) w teście Western-immunoblot była seropozytywna (32).

Koty

U kotów BoDV-1 wywołuje chorobę chwiejnego chodu (staggering disease; 33). Koty zakażają się najprawdopodobniej, zjadając chore drobne gryzonie i martwe zakażone ptaki lub wrotami zakażenia dla wirusa jest nabłonek węchowy jamy nosowej i śluzówka jamy ustnej i gardła, skąd wirus drogą aksonów jest transportowany do ośrodkowego układu nerwowego (34). Choroba rozpoczyna się brakiem apetytu, apatią i gorączką. Następnie obserwuje się trudności poruszania się, ślepotę, bolesność tułowia, zaburzenie zachowania i postawy ciała, porażenie tylnych kończyn. Część chorych kotów nie może chować pazurów. U części ozdowieńców występuje nadmierna otyłość (34). W mózgu zakażonych kotów poziom IFN- γ jest wysoki, zmiany zapalne występują w zwojach nerwowych jamy brzusznej i w korze nadnerczy (35).

Psy

W mózgu psa poddanego eutanazji na skutek agresywności z nieropnym zapaleniem opon i mózgu występował antygen p40 i p24 BoDV. W Niemczech na terenach endemicznych ok. 40% psów jest seropozytywne. Najważniejszym objawem choroby były zmiany skórne przypominające alergiczne oraz zapalenie mięśni. W Austrii u psa z objawami neurologicznymi w mózgu stwierdzono obecność antygeny dla BoDV (36). W Japonii u psa w wieku trzech lat z ciężkimi ostrymi postępującymi zaburzeniami neurologicznymi zdiagnozowano nieropne zapalenie opon i mózgu z okołonaczyniowymi masywnymi naciekami limfocytów,

makrofagów i komórek olbrzymich, naciekiem zapalnym neuronów, neuronofagią i ogniskowym rozrostem gleju. W utrwalonych formaliną skrawkach płata skroniowego mózgu testem nested RT-PCR stwierdzono obecność p24 RNA wirusa choroby bornaskiej (37).

Inne gatunki zwierząt

Zakażone doświadczalnie BoDV króliki chorują wśród objawów śmiertelnego paraliżu (38), u ryjówek (*Tupaia glis*) występują objawy neurologiczne, u małp *Rhesus* oprócz porażen rozwija się retinopatia (5). U alpak występują objawy neurologiczne (39). Genom BoDV stwierdzono w mózgu i we krwi lisów we Francji (29).

Myszy i szczury są modelowymi zwierzętami do badania choroby bornaskiej. Nie chorują w warunkach naturalnych. Dzięki zakażeniom doświadczalnym BoDV ustalono wiele danych odnośnie do roli układu odpornościowego w patogenezie choroby. Istnieje wyraźna różnica w obrazie choroby po zakażeniu eksperymentalnym u nowo narodzonych i dorosłych szczurów i myszy. Szczury w wieku 1–4 miesięcy chorują na zapalenie mózgu i siatkówki po 17–90 dniach zakażeniu, 20–50% zwierząt ginie, u ozdowieńców występuje nadmierna otyłość lub zaburzenia behawioru (apatia, ospałość, depresja). Wirus występuje w ośrodkowym układzie nerwowym, brak zakażonego wirusa i antygenów wirusowych w płucach, śledzionie, nerkach, mięśniach, makrofagach otrzewnej i leukocytach krwi obwodowej (40). U zakażonych doświadczalnie noworodków szczura rozwija się krótkotrwałe zapalenie, wirus pobudza komórki neurogleju, czego następstwem są zaburzenia rozwojowe mózgu, zmiana behawioru i długotrwałe zakażenie (41). U noworodków, w odróżnieniu od dorosłych, wirus jest obecny także poza ośrodkowym układem nerwowym, w mięśniu serca, nadnerczach, żołądku i jelitach, nie występuje w krwi.

Odpowiedź dorosłych myszy na zakażenie eksperymentalne BoDV zależy od szczepu zwierzęcia i ma bezobjawowy przebieg lub rozwija się zapalenie mózgu kończące się śmiercią (42). Noworodki zakażone domózgowo BoDV-1 po 4–6 tygodniach cechuje niedowład kończyn.

Choroba bornaska jako zoonoza

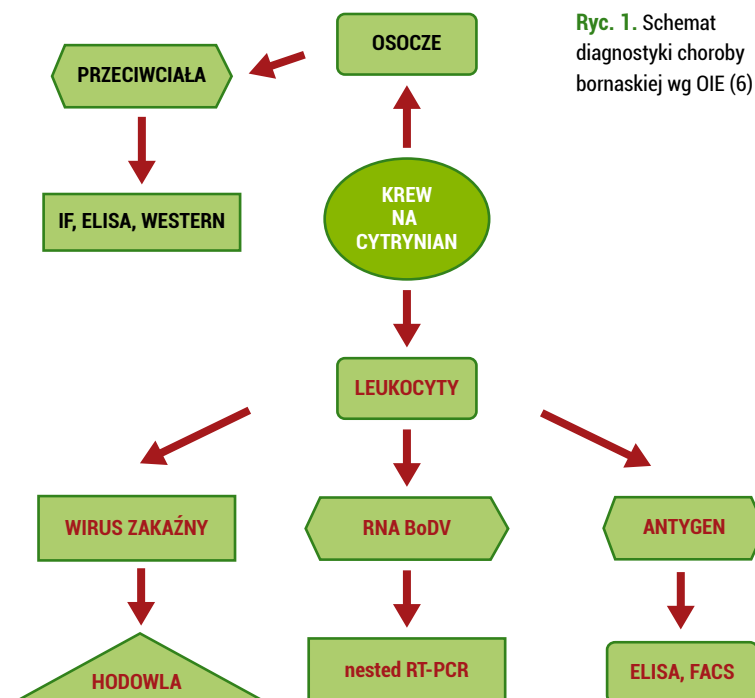
Kwestia, czy wirus choroby bornaskiej ma charakter zoonotyczny i czy u człowieka zakażenie manifestuje się klinicznymi objawami, była i jest nadal przedmiotem wielu kontrowersji. Postulowano udział BoDV w chorobach psychicznych, np. w depresji lub schizofrenii (38, 43). Jednoznacznie nie potwierdzono jednak roli tego wirusa w tych chorobach (44). Wiele danych przemawia, że wirus choroby bornaskiej typ-1 (BoDV-1) ma jednak charakter zoonotyczny i wywołuje u ludzi śmiertelne zapalenie mózgu (27). W 2018 r. stwierdzono, że BoDV-1 wyizolowany od pacjentów zapaleniem mózgu po transplantacji narządów był przyczyną choroby. U dwóch pacjentów nastąpił zgon, a jeden przeżył zapalenie mózgu. We wszystkich przypadkach dawcą przeszczepów była ta sama osoba (45). Przekonywujące dowody na udział BoBV-1

w zapaleniu mózgu dostarczyły badania wirusologiczne 56 mózgow pacjentów z zapaleniem tego narządu przeprowadzone w Bawarii w latach 1999–2019, w których potwierdzono testem RT-PCR obecność RNA BoVD-1 w mózgu oraz występowanie przeciwciał anti-BVDV-1 zarówno w surowicy, jak w płynie mózgowo-rdzeniowym. Zakaźne kopie wirusa wyizolowano w trzech niezależnych laboratoriach od jednego pacjenta w płatach czołowych i ciemieniowych mózgu i rdzenia przedłużonego. Źródłem zakażenia mogły być dzikie zwierzęta (46, 47). Ostatnio także jest preferowany pogląd, że wynikiem zakażenia BoDV są zaburzenia w zachowaniu zarówno na terenach endemicznego występowania wirusa, jak i wolnych od wirusa (48). Dokładnie analizowano w zakażeniu BoDV zaburzenia nastroju, zachowania i poznawania (49). Część klinicystów w zakażeniu BoDV wyróżnia trzy typy zakażenia: latentną, przewlekłą i powolną (długotrwałą). Zakażenie latentne aktywizuje immunosupresję, stres, superinfekcje wirusowe i urazy (50).

Rozpoznanie

Rozpoznanie choroby bornaskiej na podstawie samych objawów i zmian patologicznych nie jest możliwe, ale łącznie z danymi wywiadu i oceną sytuacji epizootycznej umożliwia wstępne rozpoznanie. Jednak ostateczne rozpoznanie opiera się o serodiagnostykę i wykrycie materiału genetycznego wirusa. W tym celu wykorzystuje się odczyn ELISA, odczyn immunofluorescencji (IF), Western-blot, nested RT-PCR. Światowa Organizacja Zdrowia Zwierząt (OIE) zaleca także test FACS (sortowania komórek znakowanych fluoresceiną). U koni ważną rolę odgrywa badanie histopatologiczne mózgu w kierunku obecności śródkądrowych ciałek wtrętowych Joest-Degena w jądrach komórek zwojowych, szczególnie w rogach Amona, jądrze ogoniastym i opuszcze wężowej. Zarówno w przypadku dużych, jak małych zwierząt zakażenie przez BoDV-1 u ok. 80% indukuje odpowiedź immunologiczną wykrywalną testem ELISA lub IF (51). Najważniejsze jest stwierdzenie antygen BoDV w ośrodkowym układzie nerwowym (52). W tym celu wykorzystuje się test IF z przeciwciałami dla p40 i p24 wirusa (53), ELISA z użyciem monoklonalnych przeciwciał dla p40 i p 24 oraz nested RT-PCR (54). Izolacja i hodowla wirusa jest też zalecana w diagnostyce (4). Homogenatem jałowym mózgu zakaża się hodowlę komórek nerki małpy lub domózgowo króliki. W hodowli po kilkutygodniowej inkubacji tworzą się ciała wtrętowe, test IF wypadają pozytywnie. Króliki padają po 3–6 tygodniach test IF z preparatami histologicznymi mózgu wypadają dodatnio. Według Lecollinet i wsp. (55) znaczenie diagnostyczne ma wyłącznie stwierdzenie antygeny BoDV w mózgu testem IF lub RT-PCR.

OIE podaje następujący schemat badania krwi w chorobie bornaskiej. Od podejrzanego zwierzęcia pobiera się 10 ml krwi żyłnej na cytrynian. Osocze w ilości 5 ml bada się na obecność przeciwciał dla BoDV testem ELISA, IF, Western-blot. Natomiast leukocyty krwi obwodowej bada się na obecność antygeny wirusa BoDV testem ELISA, FACS, na występowanie RNA wirusa testem nested RT-PCR i w kierunku



Ryc. 1. Schemat diagnostyki choroby bornaskiej wg OIE (6)

obecności zakaźnych kopii wirusa drogą hodowli komórkowej (ryc. 1; 6).

Obecnie u kotów dobre efekty diagnostyczne daje badanie histopatologiczne na obecność komórkowych nacieków okołonaczyniowych w rogach Amona, zwojach podstawowych, mózdzku, mózgu i szarej substancji pnia mózgu (56). Ponadto często stwierdza się obecność komórek plazmatycznych przylegających do neuronów, co świadczy o odczynie zapalnym (57).

Postępowanie

W chorobie bornaskiej stosuje się izolację zwierząt chorych, kwarantannę, odkażanie bieżące i końcowe. Leczenia przyczynowego brak. W profilaktyce koni są stosowane szczepionki z inaktywowanym lub atenuowanym wirusem (20). Szczepienia w razie zagrożenia prowadzi się głównie na terenach endemicznych. Import jest możliwy z terenów wolnych od co najmniej 12 miesięcy od likwidacji choroby. Zakazany jest import zwierząt uodpornionych szczepionką zawierającą żywy wirus.

Piśmiennictwo

1. Staeheli P., Sauder C., Hausmann J., Ehrensperger F., Schwemmler M.: Epidemiology of Borna disease virus. *J. Gen. Virol.* 2000, **81**, 2123–2135.
2. Liberski P.P., Sikorska B., Kruszyński P., Wąsik T.J., Bratosiewicz-Wąsik J.: Choroba Borna. *Aktualn. Neurol.* 2007, **7**, 125–126.
3. Dürrwald R., Ludwig H.: Borna disease virus (BDV), a (zootic?) worldwide pathogen. A review of the history of the disease and the virus infection with comprehensive bibliography. *Zentralbl. Veterinärmed. B.* 1997, **44**, 147–184.
4. Herzog S., Rott R.: Replication of Borna disease virus in cell cultures. *Med. Microbiol. Immunol.* 1980, **173**, 153–158.
5. Richt J.A., VandeWoude S., Zink M.C., Clements J.E., Herzog S., Stitz L.: Infection with Borna disease virus: molecular and immunobiological characterization of the agent. *Clin. Infect. Dis.* 1992, **14**, 1240–1250.
6. Ludwig H., Bode L.: Borna disease virus: new aspects of infection, disease, diagnosis and epidemiology. *Rev. sci. tech. Off. int. Epiz.* 2000, **19**, 259–288.

7. Pringle C.R.: Virus Taxonomy 1996 – A Bulletin from the Xth International Congress of Virology in Jerusalem. *Arch. Virol.* 1996, **141**, 2251–2256.
8. Nobach D., Shedding of infectious Borna disease virus-1 by living bicolored white-tooth shrews. *PLoS One* 215, **10**, e0137018.
9. Kinnunen P.M., Palva A., Vaheri A., Vapalahti O.: Epidemiology and host spectrum of Borna disease virus infections. *J. Gen. Virol.* 2013, **94**, 247–262.
10. Bornand J.V., Fatzer K., Melzer K., Ginin Jmaa D., Caolazi P., Ehrensperger F.: A case of Borna disease in a cat. *Eur. J. Vet. Pathol.* 1998, **4**, 33–35.
11. Jacobsen B., Algermissen D., Schaudien D., Venner M., Herzog S., Wentz E., Hewicker-Trautwein M., Baumgärtner W., Herden C.: Borna disease in an adult alpaca stallion (*Lama pacos*). *J. Comp. Pathol.* 2010, **143**, 203–208.
12. Delnatte P., Berkvens C., Kummrow M., Smith D. A., Campbell D., Crawshaw G., Ojick D., DeLay J.: New genotype of avian bornavirus in wild geese and trumpeter swans in Canada. *Vet. Rec.* 2011, **169**, 108–113.
13. Richt J.A., Herzog S., Haberzettl K., Rott R.: Demonstration of Borna disease virus-specific RNA in secretions of naturally infected horses by the polymerase chain reaction. *Med. Microbiol. Immunol.* 1993, **182**, 293–304.
14. Richt J.A., Pfeuffer I., Christ M., Frese K., Bechter K., Herzog S.: Borna disease virus infection in animals and humans. *Emerg. Infect. Dis.* 1997, **3**, 343–352.
15. Jordan I., Lipkin W.I.: Borna disease virus. *Rev. Med. Virol.* 2001, **11**, 37–57.
16. Malik T.H., Kobayashi T., Ghosh M., Kishi M., Lai P.K.: Nuclear localization of the protein from the open reading frame x1 of the Borna disease virus was though interactions with the viral nucleoprotein. *Virology* 1999, **258**, 65–72.
17. Stoyloff R., Bode L., Borchers K., Ludwig H.: Neutralization of Borna disease virus depends upon terminal carbohydrate residues (aa-D-Man, BB-D-GlcNAc) of glycoproteins gp17 and gp94. *Intervirology* 1998, **41**, 135–140.
18. Honda T., Tomonaga K.: Nucleocytoplasmic shuttling of viral proteins in Borna disease virus infection. *Viruses* 2013, **5**, 1978–1990.
19. Morales JA, Herzog S, Kompter C, Frese K, Rott R. Axonal transport of Borna disease virus along olfactory pathways in spontaneously and experimentally infected rats. *Med. Microbiol. Immunol.* 1988, **177**, 51–68.
20. Richt J.A., Grabner A., Herzog S.: Borna disease in horses. *Vet. Clin. North Am. Equine Pract.* 2000, **16**, 579–595.
21. Blizer T., Grabner A., Stitz L.: Immunopathology of Borna disease in the horse: clinical, virological and neuropathologic findings. *Tierärztl. Prax.* 1996, **24**, 567–576.
22. Herzog S., Frese K., Richt J.A., Rott R.: Ein Beitrag zur Epizootiologie der Bornaschen Krankheit des Pferdes. *Wien. Tierärztl. Wschr.* 1994, **81**, 374–379.
23. Russo M.V., McGavern D.B.: Immune surveillance of the CNS following infection and injury. *Trends Immunol.* 2015, **36**, 637–650.
24. Hatalski C.G., Hickey W.F., Lipkin W.I.: Evolution and the immune response in the nervous system following infection with Borna disease virus. *J. Neuroimmunol.* 1998, **90**, 137–142.
25. Rott R., Becht H.: Natural and experimental Borna disease in animals. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 1995, **190**, 17–30.
26. Tizard I., Ball J., Stoica G., Payne S.: The pathogenesis of bornaviral disease in mammals. *Anim. Health Res. Rev.* 2016, **17**, 92–109.
27. Lipkin W.I., Briese T., Hornig M.: Borna disease virus – fact and fantasy. *Virus Res.* 2011, **162**, 162–172.
28. Vahlenkamp T.W., Konrath A., Weber M., Muller H.: Persistence of Borna disease virus in naturally infected sheep. *J. Virol.* 2002, **76**, 9735–9743.
29. Dauphin G., Legay V., Pitel P.H., Zientara S.: Borna disease: current knowledge of virus detection in France. *Vet. Res.* 2003, **33**, 127–138.
30. Kostro K., Gliński Z. (red. nauk.). Ochrona zdrowia i terapia chorób zwierząt gospodarskich. II. Choroby owiec i kóz. Wyd. UP w Lublinie, 2014.
31. Caplazi P., Waldvogel A., Stitz L., Braun U., Ehrensperger F.: Borna disease in naturally infected cattle. *J. Comp. Pathol.* 1994, **111**, 65–72.
32. Watanabe Y., Yanai H., Ohtaki N., Ikuta K., Tomonaga K.: Prevalence of Borna disease virus antibodies in healthy Japanese black cattle in Kyushu. *J. Vet. Med.* 2006, **68**, 171–174.
33. Lutz H., Addie D.D., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymout T., Gruffydd-Jones T., Hartmann K., Horzinek M.C., Hosie M.J., Lloret A., Marsilio F., Pennisi M.G., Radford A.D., Thiry E., Truyen U., Mostl K.: Borna disease virus infection in cats: ABCD guidelines on prevention and management. *J. Feline Med. Surg.* 2015, **17**, 614–616.
34. Wensmann J.J., Jäderlund K.H., Holst B.S., Berg M.: Borna disease virus infection in cats. *Vet J.* 2014, **201**, 142–149.
35. Wensmann J.J., Jäderlund K.H., Gustavsson M.H., Hansson-Hamlin H., Karlstam E., Lilliehöök I., Ostrom I.L., Belak S., Berg M., Holst B.S.: Markers of Borna disease virus infection in cats with staggering disease. *J. Feline Med. Surg.* 2012, **14**, 573–582.
36. Veissenböck H., Nowotny N., Caplazi P., Kolodziejek J., Ehrensperger E.: Borna disease in a dog with lethal meningoencephalitis. *J. Clin. Microbiol.* 1998, **36**, 2127–2130.
37. Okamoto M., Kagawa Y., Kamitani W., Hagiwara K., Kirisawa R., Iwai H., Ikuta K., Taniyama H.: Borna disease in a dog in Japan. *J. Comp. Pathol.* 2002, **126**, 312–317.
38. Richt J.A., Rott R.: Borna disease virus: a mystery as an emerging zoonotic pathogen. *Vet. J.* 2001, **161**, 24–40.
39. Jacobsen B., Algermissen D., Schaudien D., Venner M., Herzog S., Wentz E., Hewicker-Trautwein M., Baumgärtner W., Herden C.: Borna disease in an adult alpaca stallion (*Lama pacos*). *J. Comp. Pathol.* 2010, **143**, 203–208.
40. Stitz L., Bilzer T., Planz O.: The immunopathogenesis of Borna disease virus infection. *Front. Biosci.* 2002, **7**, 541–555.
41. Gonzalez-Dunia D., Volmer R., Mayer D., Schwemmle M.: Borna disease virus interference with neuronal plasticity. *Virus Res.* 2005, **111**, 224–234.
42. Hausmann J., Hallensleben W., de la Torre J.C., Pagenstecher A., Zimmermann C., Pircher H., Staehli P.: T cell ignorance in mice to Borna disease virus can be overcome by peripheral expression of the viral nucleoprotein. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999, **96**, 9769–9774.
43. Lieb K., Stacheli P.: Borna disease virus – does it infect humans and cause psychiatric disorders? *J. Clin. Virol.* 2001, **21**, 119–127.
44. Durrwald R., Kolodziejek J., Herzog S., Nowotny N.: Meta-analysis of putative human bornavirus sequences fails to provide evidence implicating Borna disease virus in mental illness. *Rev. Med. Virol.* 2007, **17**, 181–203.
45. Schlottau K., Forth L., Angstwurm K., Höper D., Zechter D., Liesche F., Hoffmann B., Kegel V., Seehofer D., Platen S., Salzberger B., Liebert U.G., Niller H.H., Schmidt B., Matiassek K., Riemenschneider M.J., Brochhausen C., Banas B., Renders L., Moog P., Wunderlich S., Seifert C.L., Barreiro A., Rahmen A., Weiss J., Tappe D., Herden C., Schmidt-Chanasit J., Schwemmle M., Rubbenstroth D., Schlegel J., Pietsch C., Hoffmann D., Jantsch J., Beer M.: Fatal encephalitis Borna disease virus 1 in solid – organ transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* 2018, **379**, 1377–1379.
46. Rubbenstroth D., Niller H., Angstwurm K., Schwemmle M., Beer M.: Are human Borna disease virus 1 infections zoonotic and fetal? – Authors' reply. *Lancet Infect. Dis.* 2020, doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30379-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30379-0)
47. Niller H., Angstwurm K., Schwemmle M., Rubbenstroth D., Schlottau K., Ebinger A., Giese S., Wunderlich S., Banas B., Forth L.F., Hoffmann D., Höper D., Schwemmle M., Tappe D., Schmidt-Chanasit J., Nobach D., Harden C., Brochhausen C., Velezlos A., Utpatel K., Evert M., Zoubaa S., Riemenschneider M.J., Ruf V., Herm J., Rieder G., Erath M., Matiassek K., Schlegel J., Liesche-Starnecker F., Neumann B., Fuchs K., Linker R.A., Salzberger B., Freilinger T., Gartner L., Wenzel J.J., Reischl U., Jilg W., Gessner A., Jantsch J., Beer M., Schmidt B.: Zoonotic spillover infections with Borna disease virus 1 leading to fatal human encephalitis, 1999–2019: An epidemiological investigation. *Lancet Infect. Dis.* 2020, **20**, 467–477.
48. Rubbenstroth D., Schlottau K., Schwemmle M., Rissland J., Beer M.: Human bornavirus research: Back on track! *PLoS Pathog.* 2019, **15**(8): e1007873.
49. Rackova, S., Janu, L. & Kabickova, H. Borna disease virus (BDV) circulating immunocomplex positivity in addicted patients in the Czech Republic: A prospective cohort analysis. *BMC Psychiatry* 2010, **70** <https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-70>.
50. Dietrich D.E., Schedlowski M., Bode L., Ludwig H., Emerich H.M.: A viro-psycho-immunological disease model of a subtype effective disorder. *Parasitology* 1998, **31**, 77–82.
51. Wensmann J.J., Jäderlund K.H., Gustavsson M.H., Hansson-Hamlin H., Karlstam E., Lilliehöök I., Oström I.L., Ö., Belák S., Berg M., Holst B.S.: Markers of Borna disease virus infection in cats with staggering disease. *J. Feline Med. Surg.* 2012, **14**, 573–582.
52. Herzog S., Frese K., Richt J.A., Rott R.: Ein Beitrag zur Epizootiologie der Bornaschen Krankheit beim Pferd. *Wien. Tierärztl. Monatschr.* 1994, **81**, 374–379.
53. Sauder C., Müller A., Cubitt B., Mayer J., Steinmetz J., Traber W., Ziegler B., Wanke K., Mueller-Lantzsch N., de la Torre J.C., Grässer F.A.: Detection of Borna virus (BDV) antibodies and BDV RNA in psychiatric patients: evidence for high sequence conservation of human blood-derived BDV RNA. *J. Virol.* 1996, **70**, 7713–7724.
54. Kishi M., Nakaya T., Nakamura Y., Kakinuma M., Takahashi T.A., Sekiguchi S., Uchikawa M., Tadokoro K., Ikeda K., Ikuta K.: Prevalence of Borna disease virus RNA in peripheral blood mononuclear cells from blood donors. *Med. Microbiol. Immunol.* 1995, **184**, 135–138.
55. Lecollinet S., Pronost S., Couplier M., Beck C., Gonzalez G., Leblond A., Tritz P.: Viral equine encephalitis, a growing threat to the horse population in Europe? *Viruses* 2020, **12**, 29–57.
56. Lundgren A.L.: Feline non-suppurative meningoencephalomyelitis. A clinical and pathological study. *J. Comp. Pathol.* 1992, **107**, 411–425.
57. Lundgren A.L., Johansson A., Zimmermann W., Bode L., Rozell B., Mulneuh A., Lindberg L., Ludwig H.: Neurological disease and encephalitis in cats experimentally infected with Borna disease virus. *Acta Neuropathol.* 1997, **93**, 391–401.