

Sarbecovirusinfektionen bei Wild- und Haustieren

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines

Dr. med. vet.

beim Fachbereich Veterinärmedizin

der Justus-Liebig-Universität Gießen

Marie-Christin Apfel

Institut für Virologie
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Betreuer: Prof. Dr. Benjamin Lamp, Ph.D.

Sarbecovirusinfektionen bei Wild- und Haustieren

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Marie-Christin Apfel

Tierärztin aus Lich

Gießen 2026

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. Stefan Arnhold

Betreuer und 1. Gutachter: Prof. Dr. Benjamin Lamp, Ph.D.

2. Gutachter: Prof. Dr. E.-S. M. Abdel-Whab, Ph.D.

Prüferin: Prof. Dr. Natali Bauer

Tag der Disputation: 30.09.2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis.....	V
1. Einleitung und Fragestellung.....	1
2. Sarbecoviren	9
2.1. Taxonomie	9
2.2. Genomorganisation	10
2.3. Virion	14
2.4. Mutationen	17
2.5. Pathogenese und Symptomatik (Mensch und Tier)	21
2.6. Therapie und Inhibitoren bei SARS-CoV-2 (Mensch und Tier)	29
2.7. Molekularbiologische Nachweismethoden (Mensch und Tier)	32
2.8. Eigene Untersuchungen	34
3. Material, Methoden und Ergebnisse	35
3.1. Diagnostische Proben	35
3.2. Diagnostischer Assay (RT-qPCR).....	37
3.3. Ergebnisse	39
4. Diskussion	44
4.1. Diskussion der eigenen Ergebnisse.....	45
4.1.1. Untersuchungen zu Katzen.....	46
4.1.2. Untersuchungen zu anderen Haustieren	48
4.1.3. Untersuchungen zu Wildschweinen, europäischen Wildkatzen, Gartenschläfern und weiteren Wildtieren	50
4.1.4. Untersuchungen an Vögeln und Reptilien	53
4.1.5. Einordnung der Ergebnisse im Kontext zoonotischer Transmission	54
4.2. Methodische Einschränkungen der eigenen Untersuchungen	57
4.3. Auswirkungen der Pandemie auf die vorliegende Studie	57
4.4. Schlussfolgerungen	58
5. Zusammenfassung	60
6. Summary	61
7. Literaturverzeichnis.....	62
8. Selbstständigkeitserklärung	82
9. Danksagung.....	83

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
<	kleiner als
>	größer als
≤	kleiner oder gleich
≥	größer oder gleich
°C	Grad Celsius
μl	Mikroliter
ACE2	Angiotensin-Converting Enzyme 2
cDNA	complementary DNA
CLIA	Chemilumineszenz-Immunoassay
CoV	Coronavirus
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
Ct	Cycle threshold
DNS (DNA)	Desoxyribonukleinsäure (<i>engl.</i> deoxyibonucleic acid)
E	Envelope-Protein
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
<i>et al.</i>	et alii
FCoV	Felines Coronavirus
FECV	Feline Enteric Coronavirus
FIP	Feline infektiöse Peritonitis
FIPV	Feline Infectious Peritonitis Virus
FP	Fusions-Protein
g	Erdschwerebeschleunigung ($g = 9.81\text{m/s}^2$)
GS-441524	Nukleosidischer RNA-Polymerase-Inhibitor
HCoV	Humanpathogenes Coronavirus
HE	Hämagglutininesterase
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IK	Isolationskontrolle
inkl.	inklusive
kb	Kilobasen
kDa	Kilodalton
KVRAF	Klinik für Vögel, Reptilien, Amphibien und Fische in Gießen, Deutschland

LS	Leader-Sequenz
M	Membranprotein
m	Meter
MERS	Middle East Respiratory Syndrome-CoV
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus
Min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
Mpro	Main protease (3CLpro)
mRNA	messenger RNA
N	Nukleokapsidprotein
n	Anzahl
NK	Negativkontrolle
nm	Maßeinheit: Nanometer
NSPs	Nichtstrukturproteine
ORF	<i>engl.</i> Open Reading Frame
One-Health	ein ganzheitlicher, interdisziplinärer Ansatz, der die untrennbare Verbindung zwischen der Gesundheit von Menschen, Tieren, Pflanzen und der Umwelt anerkennt
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (<i>engl.</i> polymerase chain reaction)
pH	pondus Hydrogenii, pH-Wert
PK	Positivkontrolle
RBD	Rezeptor-Bindungsdomäne (Receptor-Binding Domain)
RdRp	RNA-abhängige RNA-Polymerase
RKI	Robert-Koch-Institut (Deutschland)
RNA (RNS)	Ribonucleic acid (<i>deutsch</i> Ribonukleinsäure)
RPE	Waschpufferlösung von QIAGEN für RNeasy Kits
RT-PCR	Reverse Transkriptase Polymerase-Kettenreaktion
RT-qPCR	quantitative Reverse Transkriptase Polymerase-Kettenreaktion
RW1	Waschpufferlösung von QIAGEN für RNeasy Kits
s oder sek	Sekunde
S	Spike-Protein
SARS-CoV-1	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 1
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
sp.	Spezies

S-Protein	Spikeprotein
Syn.	Synonym
Tab.	Tabelle
TAP	Tierarztpraxis
TGEV	Transmissible Gastroenteritis-Virus
TMPRSS2	Transmembrane protease serine subtype 2
TRS	Transkription regulierenden Sequenzmotiven
u. a.	unter anderem
usw.	Und so weiter
USA	United States of America
Vgl.	Vergleichend
VNT	Virusneutralisationstests
VOC	Variant of Concern
VLP	<i>engl.</i> virus-like particle
WHO	World Health Organization
WOAH	World Organisation for Animal Health
WTS	Wildtierstation
z. B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Genomorganisation von SARS-CoV-2 mit den wichtigsten offenen Leserahmen (ORFs) und Strukturgenen (S, E, M, N) (nach Rastogi <i>et al.</i> , 2020 ⁷⁷).....	12
Abbildung 2: Struktur und Domänenorganisation des Spike-Proteins (S) von SARS-CoV-2 sowie schematische Darstellung der Bindung an den ACE2-Rezeptor (nach Raghuvamsi <i>et al.</i> , 2021 ⁹⁵).	16
Abbildung 3: Transport-ID: Datenerhebung zur Identifikation der einzelnen zu untersuchenden Proben in der Transportbox.....	35
Abbildung 4: Probenentnahmeplan	36
Abbildung 5: Schematische Darstellung zoonotischer Übertragungswege von SARS-CoV-2 im One-Health-Kontext (eigene Darstellung).	56
Cover: Schematische Illustration eines SARS-CoV-2-Partikels (ChatGPT, OpenAI, 04.10.2026 um 12.00 Uhr)	

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der weltweit gemeldeten positiven SARS-CoV-2 Ereignisse bei 42 Tierarten.....	27
Tabelle 2: Übersicht der weltweit gemeldeten positiven SARS-CoV-2 Ereignisse bei 42 Tierarten, aufgeschlüsselt nach Kontinent.....	28
Tabelle 3: Tab. Übersicht der Probenzahl und jeweiliges PCR-Ergebnis von Ziervögeln	40
Tabelle 4: Tab. Übersicht der Probenzahl und jeweiliges PCR-Ergebnis von Wildvögeln	41
Tabelle 5: Tab. Übersicht Auflistung der Probenzahl und jeweiliges PCR-Ergebnis von Geflügel	42
Tabelle 6: Tab. Übersicht der Probenzahl und jeweiliges PCR-Ergebnis von Reptilien	42
Tabelle 7: Tab. Übersicht der Probenzahl und jeweiliges PCR-Ergebnis von Hauskatzen und Katzen mit Freigang	42
Tabelle 8: Tab. Übersicht der Probenzahl und jeweiliges PCR-Ergebnis von Wildtieren	42

1. Einleitung und Fragestellung

Im Dezember 2019 trat in der Stadt Wuhan in China eine Atemwegsinfektion beim Menschen auf, die ein „Schweres Akutes Respiratorisches Syndrom – SARS“ auslöste. Das Virus SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2*) konnte schnell als verantwortliches Agens identifiziert werden (Paraskevis *et al.*, 2020¹), da bereits 2003 ein vergleichbares Virus, das ähnliche Krankheitssymptome auslöste, beschrieben worden war (Drosten *et al.*, 2003²; Ksiazek *et al.*, 2003³). SARS-Viren werden taxonomisch in der Ordnung *Nidovirales* und der Familie *Coronaviridae* eingeordnet (Masters & Perlman, 2013⁴). In der Unterfamilie *Orthocoronavirinae* werden sie der Gattung *Betacoronavirus* und der Untergattung *Sarbecovirus* zugeordnet (Vollständige Einordnung der ICTV nach Woo *et al.*, 2023⁵: *Riboviria*, *Orthornavirae*, *Pisuviricota*, *Pisoniviricetes*, *Nidovirales*, *Cornidovirineae*, *Coronaviridae*, *Orthocoronavirinae*, *Betacoronavirus*, *Sarbecovirus*). Innerhalb der Sarbecoviren, die auch als Betacoronaviren der Linie B oder den neuen Binomen „*Betacoronavirus pandemicum*“ bekannt sind, gibt es viele nah verwandte Virusstämme. In Hufeisennasen-Fledermäusen (*Rhinolophidae*, J. E. Gray 1825) kommen ähnliche Viren regelmäßig vor, die als SARSr-CoVs (*engl.* SARS-related CoVs; mit SARS verwandte Coronaviren) bezeichnet werden, weshalb man davon ausgeht, dass Fledermäuse ein Virusreservoir für die Sarbecoviren bilden (Ge *et al.*, 2013⁶; Hu *et al.*, 2017⁷; Li *et al.*, 2005⁸). Bislang sind aber nur SARS-CoV-1 und -2 als Humanpathogene in Erscheinung getreten.

Durch die Möglichkeit der Ausbreitung von Mensch zu Mensch mittels Tröpfcheninfektionen löste SARS-CoV-2 die COVID-19-Pandemie aus. Obwohl der genaue Ursprung des Virusstammes bis heute nicht gänzlich geklärt werden konnte, liegt der evolutionäre Ursprung

¹Paraskevis, D., Kostaki, E., Magiorkinis, G., Panayiotakopoulos, G., Sourvinos, G. & Tsiodras, S. (2020). Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infection, Genetics and Evolution*, 79, 104212.

²Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., Van der Werf, S., Brodt, H., Becker, S., Rabenau, H., Panning, M., Kolesnikova, L., Fouchier, R. A., Berger, A., Burguière, A., Cinatl, J., Eickmann, M., Escρίου, N., Grywna, K., Kramme, S., Manuguerra, J., Müller, S., Doerr, H. W. (2003). Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348(20), 1967–1976.

³Ksiazek, T. G., Erdman, D., Goldsmith, C. S., Zaki, S. R., Peret, T., Emery, S., Tong, S., Urbani, C., Comer, J. A., Lim, W., Rollin, P. E., Dowell, S. F., Ling, A. E., Humphrey, C. D., Shieh, W. J., Guarner, J., Paddock, C. D., Rota, P., Fields, B. *et al.* (2003). A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348(20), 1953–1966.

⁴Masters, P. S. & Perlman, S. (2013). *Coronaviridae*. In D. M. Knipe & P. M. Howley (Eds.), *Fields Virology* (6th ed., Vol. 2, pp. 825–858). Lippincott Williams & Wilkins.

⁵Woo, P. C. Y., de Groot, R. J., Haagmans, B., Lau, S. K. P., Neuman, B. W., Perlman, S., Sola, I., van der Hoek, L., Wong, A. C. P. & Yeh, S. H. (2023). ICTV Virus Taxonomy Profile: Coronaviridae 2023. *Journal of General Virology*, 104(4), 001843.

⁶Ge, X., Li, J., Yang, X., Chmura, A. A., Zhu, G., Epstein, J. H., Mazet, J. K., Hu, B., Zhang, W., Peng, C., Zhang, Y., Luo, C., Tan, B., Wang, N., Zhu, Y., Crameri, G., Zhang, S., Wang, L., Daszak, P. & Shi, Z. (2013). Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 503(7477), 535–538.

⁷Hu, B., Zeng, L., Yang, X., Ge, X., Zhang, W., Li, B., Xie, J., Shen, X., Zhang, Y., Wang, N., Luo, D., Zheng, X., Wang, M., Daszak, P., Wang, L., Cui, J. & Shi, Z. (2017). Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathogens*, 13(11), e1006698.

⁸Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W., Smith, C., Epstein, J. H., Wang, H., Crameri, G., Hu, Z., Zhang, H., Zhang, J., McEachern, J., Field, H., Daszak, P., Eaton, B. T., Zhang, S. & Wang, L. (2005). Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses. *Science*, 310(5748), 676–679.

des Erregers sicherlich in dem bekannten Fledermausreservoir. Bereits 2003 kam es zu einer Ausbreitung eines als SARS-CoV-1 beschriebenen Virus, das ebenfalls in China identifiziert wurde und nur durch strenge gesundheitspolitische Maßnahmen wieder eingedämmt werden konnte (Knobler *et al.*, 2004⁹; Peiris *et al.*, 2003¹⁰). Beide Viren sind nah verwandt und genetisch überaus ähnlich. Dies wirft verschiedene Fragen auf: Warum haben genau diese Sarbecovirusstämme einen Wirtswechsel zum Menschen vollzogen? Waren „Zwischenwirte“ und Adaptationen nötig oder kann eine Infektion des Menschen direkt durch Fledermäuse erfolgen? Welche Wirtsspezifitäten werden bei natürlichen Infektionen anderer Säugetiere beobachtet? Es bliebe auch zu klären, ob das Überspringen von Artengrenzen (*engl.* „spillover events“) und vor allem Infektionen von Tier zu Mensch (Zoonose) sowie im umgekehrten Fall von Mensch zu Tier (Anthroponose) mit genetischen Adaptationen einhergehen bzw. einhergehen müssen.

Aktuell sind sieben humanpathogene Coronavirus-Spezies (HCoV) bekannt (Andersen *et al.*, 2020¹¹). Zu den humanpathogenen Betacoronaviren zählen dabei SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 (Coronaviridae Study Group, 2020¹²) und MERS-CoV (Zaki *et al.*, 2012¹³) sowie die saisonalen Coronaviren HCoV-HKU1 und HCoV-OC43. Die anderen bekannten saisonalen Coronaviren des Menschen (HCoV-229E und HCoV-NL63) gehören zu den Alphacoronaviren (Woo *et al.*, 2023⁵). Während für SARS-CoV-1 der Wirtswechsel (Spillover) von einem tierischen Reservoir als belegt angesehen werden kann und MERS-CoVs immer wieder von Dromedaren auf den Menschen übertragen werden (Dudas *et al.*, 2018¹⁴; Reusken *et al.*, 2013¹⁵), bleibt der genaue Ursprung des SARS-CoV-2 unklar (Zhou *et al.*, 2020¹⁶). SARS-CoV-2 weist eine hohe genetische Übereinstimmung mit verschiedenen in Fledermäusen nachgewiesenen Sarbecoviren auf. So besteht beispielsweise eine Genomsequenzidentität von etwa 96 % mit dem Fledermaus-Coronavirus RaTG13, während die Übereinstimmung mit SARS-CoV-1 deutlich geringer ist (Andersen *et al.*, 2020¹¹; Zhou *et al.*, 2020¹⁶). Daher gilt ein Ursprung aus

⁹ Knobler, S., Mahmoud, A., Lemon, S., Mack, A., Sivitz, L. & Oberholtzer, K. (2004). Learning from SARS. In National Academies Press eBooks.

¹⁰ Peiris, J., Lai, S., Poon, L., Guan, Y., Yam, L., Lim, W., Nicholls, J., Yee, W., Yan, W., Cheung, M., Cheng, V., Chan, K., Tsang, D., Yung, R., Ng, T. & Yuen, K. (2003). Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*, 361(9366), 1319–1325.

¹¹ Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450–452.

¹² Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5(4), 536–544.

¹³ Zaki, A. M., Van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D. M. E. & Fouchier, R. A. M. (2012). Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1814–1820.

¹⁴ Dudas, G., Carvalho, L. M., Rambaut, A. & Bedford, T. (2018). MERS-CoV spillover at the camel-human interface. *eLife*, 7, e31257.

¹⁵ Reusken, C. B. E. M., Haagmans, B. L., Müller, M. A., Gutierrez, C., Godeke, G. J., Meyer, B., Muth, D., Raj, V. S., Smits-De Vries, L., Corman, V. M., Drexler, J. F., Smits, S. L., El Tahir, Y. E., De Sousa, R., Van Beek, J., Nowotny, N., Van Maanen, K., Hidalgo-Hermoso, E., Bosch, B. J. *et al.* (2013). Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(10), 859–866.

¹⁶ Zhou, P., Yang, X., Wang, X., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H., Zhu, Y., Li, B., Huang, C., Chen, H., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R., Liu, M., Chen, Y., Shen, X., Wang, X., Shi, Z. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273.

einem tierischen Reservoir mit Beteiligung von Fledermäusen als wahrscheinliche Hypothese. Da aber auch SARS-CoVs aus anderen Wirten ebenfalls genetische Übereinstimmungen mit dem pandemischen Virus SARS-CoV-2 zeigen, wie zum Beispiel Sarbecoviren aus Malaiischen Schuppentieren (Pangolin, *Manis javanica*; Desmarest 1822), kommen zumindest theoretisch weitere Reservoirs in Frage (Huang *et al.*, 2020¹⁷). Einschränkung muss dabei erwähnt werden, dass Schuppentiere und Fledermäuse den gleichen Lebensraum besiedeln und häufig in den gleichen Höhlen gefunden werden (Wacharapluesadee *et al.*, 2021¹⁸), so dass die Viren ebenfalls aus Fledermäusen stammen könnten. Im Verlauf der SARS-CoV-2 Pandemie konnten verschiedene Säugetierarten identifiziert werden, die sich durch Menschenkontakt mit dem SARS-CoV-2 infiziert hatten (Zhang *et al.*, 2020¹⁹). Bereits während des SARS-CoV-1-Ausbruchs wurden natürliche Infektionen bei Hauskatzen und einem Hund nachgewiesen (World Health Organization, 2003²⁰). SARS-CoV-2-Infektionen von Haus- und Wildtieren wurden in allen Weltregionen beobachtet, so dass von kontinuierlichen Spillover-Events während der gesamten Pandemie ausgegangen werden muss. In einigen Fällen kam es in der Folge zu weiteren Infektionsereignissen zwischen diesen Wild- und Nutztieren, wobei sich teilweise eigenständige Epidemien in diesen Wirten etablierten (Hale *et al.*, 2021²¹; Molenaar *et al.*, 2020²²; Oreshkova *et al.*, 2020²³), die unabhängig vom humanen Infektionsgeschehen ablaufen und damit neue Virusreservoirs der Sarbecoviren bilden.

Die Unterfamilie *Orthocoronavirinae* beinhaltet bedeutende Pathogene der Haus- und Wildtiere. Im Jahr 1931 wurde erstmals die Coronaviruserkrankung „Infektiöse Bronchitis“ (IB) beim Geflügel beschrieben (Schalk & Hawn, 1931²⁴). Der Auslöser, ein Coronavirus der Gattung Gammacoronavirus (Infectious bronchitis virus, IBV), wurde 1937 isoliert und identifiziert (Beaudette & Hudson, 1937²⁵). IBV ist nach wie vor in der Geflügelindustrie von großer

¹⁷ Huang, X., Zhang, C., Pearce, R., Omenn, G. S. & Zhang, Y. (2020). Identifying the Zoonotic Origin of SARS-CoV-2 by Modeling the Binding Affinity between the Spike Receptor-Binding Domain and Host ACE2. *Journal of Proteome Research*, 19(12), 4844–4856.

¹⁸ Wacharapluesadee, S., Tan, C. W., Maneeorn, P., Duengkae, P., Zhu, F., Joyjinda, Y., Kaewpom, T., Chia, W. N., Ampoot, W., Lim, B. L., Worachotsueptrakun, K., Chen, V. C. W., Sirichan, N., Ruchisrisarod, C., Rodpan, A., Noradechanon, K., Phaichana, T., Jantararat, N., Thongnumchaima, B. & Wang, L. (2021). Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nature Communications*, 12(1), 972.

¹⁹ Zhang, T., Wu, Q. & Zhang, Z. (2020). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*, 30(7), 1346–1351.e2.

²⁰ World Health Organization (WHO). (2003). Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). Geneva: World Health Organization. WHO/CDS/CSR/GAR/2003.11.

²¹ Hale, V. L., Dennis, P. M., McBride, D. S., Nolting, J. M., Madden, C., Huey, D., Ehrlich, M., Grieser, J., Winston, J., Lombardi, D., Gibson, S., Saif, L., Killian, M. L., Lantz, K., Tell, R. M., Torchetti, M., Robbe-Austerman, S., Nelson, M. I., Faith, S. A. & Bowman, A. S. (2021). SARS-CoV-2 infection in free-ranging white-tailed deer. *Nature*, 602(7897), 481–486.

²² Molenaar, R. J., Vreman, S., Hakze-van der Honing, R. W., Zwart, R., de Rond, J., Weesendorp, E., Smit, L. A. M., Koopmans, M., Bouwstra, R., Stegeman, A. & van der Poel, W. H. M. (2020). Clinical and Pathological Findings in SARS-CoV-2 Disease Outbreaks in Farmed Mink (*Neovison vison*). *Veterinary Pathology*, 57(5), 653–657.

²³ Oreshkova, N., Molenaar, R. J., Vreman, S., Harders, F., Oude Munnink, B. B., Hakze-van der Honing, R. W., Gerhards, N., Tolma, P., Bouwstra, R., Sikkema, R. S., Tacken, M. G. J., de Rooij, M. M. T., Weesendorp, E., Engelsma, M. Y., Bruschke, C. J. M., Smit, L. A. M., Koopmans, M., van der Poel, W. H. M. & Stegeman, A. (2020). SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Eurosurveillance*, 25(23), 2001005.

²⁴ Schalk, A. F. & Hawn, M. C. (1931). An Apparently New Respiratory Disease of Baby Chicks. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 78, 413–423.

²⁵ Beaudette, F. R. & Hudson, C. B. (1937). Cultivation of the virus of infectious bronchitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 90, 51–58.

wirtschaftlicher Bedeutung (Cavanagh, 2007²⁶). Coronaviren aus unterschiedlichen Genera kommen bei verschiedenen Wild- und Nutztiergattungen vor. Während die Genera Gamma- und Deltacoronavirus vor allem bei Vögeln auftreten, sind die Genera Alpha- und Betacoronavirus bei Säugetieren sehr verbreitet und von großer veterinärmedizinischer Bedeutung (Woo *et al.*, 2012²⁷). Bekannte Vertreter der Alphacoronaviren sind Viren, die Hunde (Canine Enteric Coronavirus, CCoV (Binn *et al.*, 1974²⁸)), Katzen (Feline Enteric Coronavirus, FECV (Pedersen *et al.*, 1981²⁹); Feline Infectious Peritonitis Virus, FIPV (Horzinek *et al.*, 1977³⁰)) und Schweine (Porcine Endemic Diarrhea Virus, PEDV (Pensaert & de Bouck, 1978³¹); Porcine Respiratory Coronavirus, PRCV (Bohl, 1989³²); Swine Acute Diarrhea Syndrome-Coronavirus, SADS-CoV (Tajima, 1970³³); Transmissible Gastroenteritis Virus, TGEV (Doyle & Hutchings, 1946³⁴)) befallen. Bekannte Betacoronaviren infizieren Rinder (Bovine Coronavirus, BCoV (Sharpee, 1976³⁵)), Schweine (Porcine Hemagglutinating Encephalomyelitis Virus, PHEV (Pensaert & Callebaut, 1974³⁶)), Mäuse (Mouse Hepatitis Virus, MHV (Cheever *et al.*, 1949³⁷)), Ratten (Rat Coronavirus, RCV (Parker *et al.*, 1970³⁸)) und Pferde (Equine Coronavirus, ECoV (Guy *et al.*, 2000³⁹)). In Fledermäusen wurden Alpha- und Betacoronaviren detektiert (Wong *et al.*, 2019⁴⁰), die insbesondere in den Gattungen der Familien *Rhinolophidae* und *Vespertilionidae* (Hemnani *et al.*, 2024⁴¹) eine große genetische Vielfalt aufweisen. Deltacoronaviren sind vom Schwein als Porcine Deltacoronavirus (PDCoV) bekannt, das 2014 erstmals in den USA nachgewiesen wurde (Marthaler *et al.*, 2014⁴²). Bei Wildvögeln wurden zahlreiche unterschiedliche Delta- und

²⁶ Cavanagh, D. (2007). Coronavirus avian infectious bronchitis virus. *Veterinary Research*, 38(2), 281–297.

²⁷ Woo, P. C. Y., Lau, S. K. P., Lam, C. S. F., Lau, C. C. Y., Tsang, A. K. L., Lau, J. H. N., Bai, R., Teng, J. L. L., Tsang, C. C. C., Wang, M., Zheng, B., Chan, K. & Yuen, K. (2012). Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *Journal of Virology*, 86(7), 3995–4008.

²⁸ Binn, L. N., Lazar, E. C., Keenan, K. P., Huxsoll, D. L., Marchwicki, R. H. & Strano, A. J. (1974). Recovery and characterization of a coronavirus from military dogs with diarrhea. *Proceedings of the Annual Meeting of the United States Animal Health Association*, 78, 359–366.

²⁹ Pedersen, N. C., Boyle, J. F., Floyd, K., Fudge, A. & Barker, J. (1981). An Enteric Coronavirus Infection of Cats and Its Relationship to Feline Infectious Peritonitis. *American Journal of Veterinary Research*, 42(3), 368–377.

³⁰ Horzinek, M. C., Osterhaus, A. D. M. E. & Ellens, D. J. (1977). Feline infectious peritonitis virus. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B*, 24(5), 398–405.

³¹ Pensaert, M. B. & de Bouck, P. (1978). A new coronavirus-like particle associated with diarrhea in swine. *Archives of Virology*, 58(3), 243–247.

³² Bohl, E. H. (1989). Transmissible gastroenteritis virus (classical enteric variant) and transmissible gastroenteritis virus (respiratory variant). In M. B. Pensaert (Ed.), *Virus Infections of Porcines* (pp. 139–165). Elsevier Science.

³³ Tajima, M. (1970). Morphology of transmissible gastroenteritis virus of pigs. *Archives of Virology*, 29(1), 105–108.

³⁴ Doyle, L. P. & Hutchings, L. M. (1946). A transmissible gastroenteritis in pigs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 108, 257–259.

³⁵ Sharpee, R. L. (1976). Characterization of a calf diarrheal coronavirus [Doctoral dissertation, University of Nebraska–Lincoln].

³⁶ Pensaert, M. B. & Callebaut, P. E. (1974). Characteristics of a coronavirus causing vomiting and wasting in pigs. *Archives of Virology*, 44(1), 35–50.

³⁷ Cheever, F. S., Daniels, J. B., Pappenheimer, A. M. & Bailey, O. T. (1949). A murine virus (JHM) causing disseminated encephalomyelitis with extensive destruction of myelin. *The Journal of Experimental Medicine*, 90(3), 181–194.

³⁸ Parker, J. C., Cross, S. S. & Rowe, W. P. (1970). Rat coronavirus (RCV): A prevalent, naturally occurring pneumotropic virus of rats. *Archives of Virology*, 31(3–4), 293–302.

³⁹ Guy, J. S., Breslin, J. J., Breuhaus, B., Vivrette, S. & Smith, L. G. (2000). Characterization of a Coronavirus Isolated from a Diarrheic Foal. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(12), 4523–4526.

⁴⁰ Wong, A. C. P., Li, X., Lau, S. K. P. & Woo, P. C. Y. (2019). Global Epidemiology of Bat Coronaviruses. *Viruses*, 11(2), 174.

⁴¹ Hemnani, M., Da Silva, P. G., Thompson, G., Poeta, P., Rebelo, H. & Mesquita, J. R. (2024). Detection and Prevalence of Coronaviruses in European Bats: A Systematic Review. *EcoHealth*, 21, 125–140.

⁴² Marthaler, D., Raymond, L., Jiang, Y., Collins, J., Rossow, K. & Rovira, A. (2014). Rapid Detection, Complete Genome Sequencing, and Phylogenetic Analysis of Porcine Deltacoronavirus. *Emerging Infectious Diseases*, 20(8), 1347–1350.

Gammacoronaviren nachgewiesen (Wille & Holmes, 2020⁴³). Gammacoronaviren besitzen zudem eine große veterinärmedizinische Bedeutung bei domestizierten Vogelarten, insbesondere beim Geflügel (wie zum Beispiel bei Hühnern, Gänsen, Fasanen, Wachteln, Truthähnen und Enten) (Compton, 2021⁴⁴).

Coronaviren sind, wie oben aufgeführt, im Tierreich weit verbreitet und haben in vielen Fällen Wirtsartengrenzen übersprungen. Der Ursprung der bekannten Coronaviren des Menschen lässt sich meist in verwandten Virusspezies der Wild- und Haustiere finden. Als Ursprungsquelle für HCoV-229E (Hamre & Procknow, 1966⁴⁵) und HCoV-NL63 (Van der Hoek *et al.*, 2004⁴⁶) werden afrikanische Fledermäuse vermutet, wobei wahrscheinlich Kamele als Zwischenwirte bei HCoV-229E für die Übertragung auf Menschen verantwortlich waren (Corman *et al.*, 2018⁴⁷; Su *et al.*, 2016⁴⁸). HCoV-OC43 und HCoV-HKU1 stammen dagegen wahrscheinlich von Nagetieren ab, mit Rindern als Zwischenwirt im Falle des HCoV-OC43 (Corman *et al.*, 2018⁴⁷; Su *et al.*, 2016⁴⁸). SARS-CoV-1 ist vermutlich von Hufeisennasen-Fledermäusen (*Rhinolophus ferrumequinum*, Schreber, 1774) über infizierte Schleichkatzen (*Paguma larvata*, C. E. H. Smith, 1827) auf den Menschen übertragen worden (Corman *et al.*, 2018⁴⁷; Hu *et al.*, 2017⁷; Song *et al.*, 2005⁴⁹). Die Übertragung von MERS-CoV auf den Menschen erfolgt hauptsächlich durch infizierte Dromedare (*Camelus dromedarius*, Linnaeus, 1758), die ein tierisches Reservoir für MERS-CoV darstellen (Corman *et al.*, 2018⁴⁷; Müller *et al.*, 2014⁵⁰).

Die globale COVID-19-Pandemie nahm ihren Anfang im Jahr 2019 in der chinesischen Stadt Wuhan (Provinz Hubei, China) (Zhu *et al.*, 2020⁵¹). Analog zu dem vorherigen Virusausbruch des SARS-CoV-1 wurde ein zoonotischer Ursprung vermutet. Während als initiale Virusquelle Fledermäuse oder Schuppentiere und eine weitere Verbreitung innerhalb eines Tiermarktes in Frage kommen (Andersen *et al.*, 2020¹¹), werden bis heute aber auch andere Theorien, wie zum

⁴³ Wille, M. & Holmes, E. C. (2020). Wild birds as reservoirs for diverse and abundant gamma- and deltacoronaviruses. *FEMS Microbiology Reviews*, 44(5), 631–644.

⁴⁴ Compton, S. R. (2021). Overview of Coronaviruses in Veterinary Medicine. *Comparative Medicine*, 71(5), 333–341.

⁴⁵ Hamre, D. & Procknow, J. J. (1966). A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. *Experimental Biology and Medicine*, 121(1), 190–193.

⁴⁶ Van der Hoek, L., Pyrc, K., Jebbink, M. F., Vermeulen-Oost, W., Berkhout, R. J. M., Wolthers, K. C., Dillen, P. M. E. W., Kaandorp, J., Spaargaren, J. & Berkhout, B. (2004). Identification of a new human coronavirus. *Nature Medicine*, 10(4), 368–373.

⁴⁷ Corman, V. M., Muth, D., Niemeyer, D. & Drosten, C. (2018). Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 100, 163–188.

⁴⁸ Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A. C., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y. & Gao, G. F. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology*, 24(6), 490–502.

⁴⁹ Song, H., Tu, C., Zhang, G., Wang, S., Zheng, K., Lei, L., Chen, Q., Gao, Y., Zhou, H., Xiang, H., Zheng, H., Chern, S. W., Cheng, F., Pan, C., Xuan, H., Chen, S., Luo, H., Zhou, D., Liu, Y. & Zhao, G. (2005). Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(7), 2430–2435.

⁵⁰ Müller, M. A., Corman, V. M., Jores, J., Meyer, B., Younan, M., Liljander, A., Bosch, B., Lattwein, E., Hilali, M., Musa, B. E., Bornstein, S. & Drosten, C. (2014). MERS Coronavirus Neutralizing Antibodies in Camels, Eastern Africa, 1983–1997. *Emerging Infectious Diseases*, 20(12), 2093–2095.

⁵¹ Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F. & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733.

Beispiel ein Virusausbruch aus einem Forschungslabor in Wuhan, diskutiert (Holmes, 2021⁵²). SARS-CoV-2-Infektionen wurden im weiteren Verlauf der Pandemie bei verschiedenen Wildtierarten, darunter Marderhunde (*Nyctereutes procyonoides*, Gray 1834), Amerikanische Nerze (*Neovison vison*, Schreber 1777) und Weißwedelhirsche (*Odocoileus virginianus*, Zimmermann 1780), nachgewiesen. In empfänglichen Tierpopulationen besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer weiteren Viruszirkulation und -evolution (Holmes, 2024⁵³). In diesen Tierarten ergäbe sich auch die Möglichkeit einer weiteren Evolution der Sarbecoviren, die zur Entstehung neuer, veterinärmedizinisch relevanter Pathogene führen könnte.

Der erste SARS-CoV-2-Fall in Deutschland wurde am 27. Januar 2020 bestätigt (28. Januar 2020, Böhmer *et al.*, 2020⁵⁴). Ende Februar 2020 wurde in Hongkong erstmals eine SARS-CoV-2-Infektion bei einem Haushund festgestellt, der in engem Kontakt mit seinem an COVID-19 erkrankten Besitzer gelebt hatte (Sit *et al.*, 2020⁵⁵). Das Tier zeigte keinerlei Symptome, aber die virale RNA konnte in Tupferproben per RT-PCR zweifelfrei nachgewiesen werden. Die Möglichkeit eines Rücktransfers des Virus vom Menschen auf Haustiere wurde bis dahin in Analogie zu SARS-CoV-1 vermutet (Zhou *et al.*, 2020¹⁶). Wenig später wurden weitere Fälle bekannt, die sich zunächst nur auf im Haushalt gehaltene Tiere mit direktem und engem Kontakt zu infizierten Menschen (Hunde und Katzen) beschränkten. Diese Tiere waren nachweislich durch ihre Besitzer infiziert worden, zeigten asymptomatische Infektionen oder nur milde klinische Atemwegssymptome (z. B. Garigliany *et al.*, 2020⁵⁶), aber entwickelten im Verlauf der Infektion eine neutralisierende Antikörperantwort, die eine echte Infektion belegt. Darüber hinaus wurde ein SARS-CoV-2-Ausbruch bei Großkatzen im Bronx Zoo in New York registriert (Bartlett *et al.*, 2021⁵⁷). Die Infektion der Tiere wurde auf eine Übertragung durch infizierte Tierpfleger zurückgeführt (Bartlett *et al.*, 2021⁵⁷). Ab diesem Zeitpunkt folgten weltweit weitere SARS-CoV-2-Fälle bei Zoo-, Nutz- und Wildtieren, parallel zu den steigenden Infektionszahlen beim Menschen (Mahdy *et al.*, 2020⁵⁸).

⁵² Holmes, E. C., Goldstein, S. A., Rasmussen, A. L., Robertson, D. L., Crits-Christoph, A., Wertheim, J. O., Anthony, S. J., Barclay, W. S., Boni, M. F., Doherty, P. C., Farrar, J., Geoghegan, J. L., Jiang, X., Leibowitz, J. L., Neil, S. J. D., Skern, T., Weiss, S. R., Worobey, M., Andersen, K. G. et al. (2021). The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*, 184(19), 4848–4856.

⁵³ Holmes, E. C. (2024). The Emergence and Evolution of SARS-CoV-2. *Annual Review of Virology*, 11, 21–40.

⁵⁴ Böhmer, M. M., Buchholz, U., Corman, V. M., Hoch, M., Katz, K., Marosevic, D. V., Böhm, S., Woudenberg, T., Ackermann, N., Konrad, R., Eberle, U., Treis, B., Dangel, A., Bengs, K., Fingerle, V., Berger, A., Hörmansdorfer, S., Ippisch, S., Wicklein, B., Zapf, A. (2020). Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(8), 920–928.

⁵⁵ Sit, T. H. C., Brackman, C. J., Ip, S. M., Tam, K. W. S., Law, P. Y. T., To, E. M. W., Yu, V. Y. T., Sims, L. D., Tsang, D. N. C., Chu, D. K. W., Perera, R. A. P. M., Poon, L. L. M. & Peiris, M. (2020). Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature*, 586(7831), 776–778.

⁵⁶ Garigliany, M., Van Laere, A., Clercx, C., Giet, D., Escriou, N., Huon, C., Van der Werf, S., Eloit, M. & Desmecht, D. (2020). SARS-CoV-2 Natural Transmission from Human to Cat, Belgium, March 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(12), 3069–3071.

⁵⁷ Bartlett, S. L., Diel, D. G., Wang, L., Zec, S., Laverack, M., Martins, M., Caserta, L. C., Killian, M. L., Terio, K., Olmstead, C., Delaney, M. A., Stokol, T., Ivančić, M., Jenkins-Moore, M., Ingeman, K., Teegan, T., McCann, C., Thomas, P., McAloose, D. et al. (2021). SARS-CoV-2 Infection and Longitudinal Fecal Screening in Malayan Tigers (*Panthera tigris jacksoni*), Amur Tigers (*Panthera tigris altaica*), and African Lions (*Panthera leo krugeri*) at the Bronx Zoo, New York, USA. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 51(4), 733–744.

⁵⁸ Mahdy, M. A. A., Younis, W. & Ewaida, Z. (2020). An Overview of SARS-CoV-2 and Animal Infection. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 596391.

Statistiken zum Infektionsgeschehen unter Wild- und Haustieren liegen nur eingeschränkt vor, da die Testung von Tieren während der Pandemie nur ausnahmsweise erfolgte. Zum Zeitpunkt April 2025 wurden 928 SARS-CoV-2 Fälle in 40 Ländern bei 42 Tierarten nach natürlicher Infektion registriert (SARS-ANI Dashboard, 2025⁵⁹; Qiu *et al.*, 2023⁶⁰). Genaue Daten gibt es aber aus Tierversuchen zu einigen wichtigen Nutztieren, bei denen sogar die verschiedenen Varianten des SARS-CoV-2 getestet wurden und schnell klar wurde, dass sie für den Verlauf der Pandemie keine Bedeutung haben (Bosco-Lauth *et al.*, 2021⁶¹). Auch zu den klassischen Versuchstieren, die als Modell für die Pathogenese und Virulenz der SARS-CoV-2 Varianten herangezogen wurden, gibt es Daten, die eine Grundlage zur Einschätzung der Empfänglichkeit der verschiedenen Tiergruppen bieten. Hierbei eignen sich Goldhamster als Tiermodell besonders gut für Studien zur Virusübertragung und antiviralen Therapien (Sia *et al.*, 2020⁶²). Auch transgene Mausmodelle, die den humanen ACE2-Rezeptor (hACE2) exprimieren, zeigen nach einer SARS-CoV-2-Infektion typische Krankheitsmerkmale und pathologische Veränderungen (Bao *et al.*, 2020⁶³). Wildtyp-Mäuse und -Ratten sind aufgrund der geringen Bindungsaffinität von SARS-CoV-2 zum murinen ACE2-Rezeptor nur eingeschränkt als Tiermodelle für SARS-CoV-2 geeignet (Cleary *et al.*, 2020⁶⁴). Einen wichtigen Überblick über relevante Tiermodelle für COVID-19, darunter Maus-, Hamster-, Frettchen- und nichtmenschliche Primatenmodelle, geben Muñoz-Fontela *et al.* (2020)⁶⁵, wobei unter anderem die Reproduzierbarkeit und Übertragbarkeit der jeweiligen Modelle auf die menschliche Erkrankung diskutiert werden (Muñoz-Fontela *et al.*, 2020⁶⁵).

Angesichts der weltweiten Verbreitung von SARS-CoV-2 in der menschlichen Bevölkerung bleibt aber zu klären, bei welchen Tierarten das *Betacoronavirus pandemicum* ein eigenständiges Infektionsgeschehen etablieren konnte. Insbesondere Haustiere, die in engem Kontakt mit infizierten Personen stehen, sowie Wildtiere, die mit infizierten Haus- oder anderen Wildtieren interagieren, könnten sich mit dem Virus infiziert haben und es eigenständig weiterverbreiten. Ziel dieser Arbeit ist es daher, auf Grundlage experimenteller Daten verschiedener Studien eine systematische Übersicht zu Sarbecovirusinfektionen bei Tieren zu

⁵⁹ Complexity Science Hub Vienna. (2025). SARS-ANI: Global SARS-CoV-2 Events in Animals. In cooperation with the World Animal Health Information System (WAHIS) of the World Organisation for Animal Health (WOAH). <https://vis.csh.ac.at/sars-ani/> [Zugriff am: 13. April 2025].

⁶⁰ Qiu, X., Liu, Y. & Sha, A. (2023). SARS-CoV-2 and natural infection in animals. *Journal of Medical Virology*, 95(1), e28147.

⁶¹ Bosco-Lauth, A. M., Walker, A., Guilbert, L., Porter, S., Hartwig, A., McVicker, E., Bielefeldt-Ohmann, H. & Bowen, R. A. (2021). Susceptibility of livestock to SARS-CoV-2 infection. *Emerging Microbes & Infections*, 10(1), 2199–2201.

⁶² Sia, S. F., Yan, L. M., Chin, A. W. H., Fung, K., Choy, K. T., Wong, A. Y. L., Kaewpreedee, P., Perera, R. A. P. M., Poon, L. L. M., Nicholls, J. M., Peiris, M. & Yen, H. L. (2020). Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*, 583(7818), 834–838.

⁶³ Bao, L., Deng, W., Gao, H., Xiao, C., Liu, J., Xue, J. & Qin, C. (2020). The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature*, 583(7818), 830–833.

⁶⁴ Cleary, S. J., Pitchford, S. C., Amison, R. T., Carrington, R., Robaina Cabrera, C. L., Magnen, M. & Page, C. P. (2020). Animal models of SARS-CoV-2: Approaches, limitations, and opportunities. *Lab Animal*, 49(9), 257–265.

⁶⁵ Muñoz-Fontela, C., Dowling, W. E., Funnell, S. G. P., Gsell, P.-S., Riveros-Balta, A. X., Albrecht, R. A., Andersen, H., Baric, R. S., Carroll, M. W., Cavaleri, M., Qin, C., Crozier, I., Dallmeier, K., de Waal, L., de Wit, E., Delang, L., Dohm, E., Duprex, W. P., Falzarano, D. *et al.* (2020). Animal models for COVID-19. *Nature*, 586(7830), 509–515.

erstellen. Dabei soll auch unter Beachtung des „One-Health-Ansatzes“ die Bedeutung dieser Infektionsgeschehen für die betroffenen Tiere und den Menschen bewertet werden.

2. Sarbecoviren

2.1. Taxonomie

Als typische Säugetiercoronaviren sind die Sarbecoviren im Realm *Riboviria* (RNA-Viren) in der Ordnung *Nidovirales* innerhalb der Familie der *Coronaviridae* in der Unterfamilie *Orthocoronavirinae* eingeordnet. Die *Orthocoronavirinae* beinhalten die vier Gattungen *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-* und *Deltacoronavirinae* (Woo et al., 2023⁵). *Alpha-* und *Betacoronavirinae* beinhalten bekannte humanpathogenen Coronaviren (HCoV), wohingegen bei den *Gamma-* und *Deltacoronavirinae* ausschließlich Tierpathogene bekannt sind. Die saisonalen humanen Coronaviren HCoV-NL63 (van der Hoek et al., 2004⁴⁶) und HCoV-229E (Hamre & Procknow, 1966⁴⁵) sind *Alphacoronavirinae*.

Die Betacoronaviren sind genetisch recht variabel und wurden früher in vier Linien unterteilt, die nun eigenständige Subgenera bilden. Die saisonalen humanen Coronaviren HCoV-OC43 (McIntosh et al., 1967⁶⁶) und HCoV-HKU1 (Woo et al., 2005⁶⁷) (früher Linie A) werden dem Subgenus Embecovirus zugeordnet. Die früher in der Linie B eingruppierten Viren werden im Subgenus Sarbecovirus eingeordnet und die mit MERS (Middle East Respiratory Syndrome; Nahost-Atemwegssyndrom) -CoV verwandten Viren (früher Linie C) im Subgenus Merbecovirus. In den neuen Subgenera Nobecovirus und Hibecovirus werden Viren eingeordnet, die bislang nur in Fledermausproben nachgewiesen werden konnten (Lu et al., 2020⁶⁸).

Das Subgenus Sarbecovirus beinhaltet sehr nah verwandte Virusstämme, die als SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 und als Fledermausviren in Erscheinung traten. In der neuen Systematik werden drei Kladen unterschieden wobei Klade 3 das SARS-CoV-1 (Isolate aus 2003-2005) (Marra et al., 2003⁶⁹), die BtCoVs GX2013 (2013 isoliert aus RS-Fledermäusen) (Ge et al., 2016⁷⁰), das BtCoV/279/2005 (2005 isoliert aus Fledermäusen) (Li et al., 2005⁸) sowie die HKU3-Stämme (2005 und 2010 isoliert aus Fledermäusen) (Lau et al., 2005⁷¹) und das Isolat

⁶⁶ McIntosh, K., Dees, J. H., Becker, W. B., Kapikian, A. Z. & Chanock, R. M. (1967). Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 57(4), 933–940.

⁶⁷ Woo, P. C. Y., Lau, S. K. P., Chu, C. M., Chan, K. H., Tsoi, H. W., Huang, Y., Wong, B. H. L., Poon, R. W. S., Cai, J. J., Luk, W. K., Poon, L. L. M., Wong, S. S. Y., Guan, Y., Peiris, J. S. M. & Yuen, K. Y. (2005). Characterization and Complete Genome Sequence of a Novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from Patients with Pneumonia. *Journal of Virology*, 79(2), 884–895.

⁶⁸ Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L. et al. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565–574.

⁶⁹ Marra, M. A., Jones, S. J. M., Astell, C. R., Holt, R. A., Brooks-Wilson, A., Butterfield, Y. S. N., Roper, R. L. (2003). The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*, 300(5624), 1399–1404.

⁷⁰ Ge, X. Y., Wang, N., Zhang, W., Hu, B., Li, B., Zhang, Y. Z., Shi, Z.-L. (2016). Coexistence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft. *Virologica Sinica*, 31(1), 31–40.

⁷¹ Lau, S. K. P., Woo, P. C. Y., Li, K. S. M., Huang, Y., Tsoi, H. W., Wong, B. H. L., Wong, S. S. Y., Leung, S. Y., Chan, K. H. & Yuen, K. Y. (2005). Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(39), 14040–14045.

Longquan-140 (2013 isoliert aus Fledermäusen) (Ge *et al.*, 2016⁷⁰) beinhaltet. Klade 2 beinhaltet SARS-CoV-2 sowie die Fledermausisolate SL-CoVZC45 und SL-CoVZXC21, welche beide 2018 isoliert wurden (Hu *et al.*, 2017⁷¹). In Klade 1 wurden die Stämme BtKY72 (2019) (Tao & Tong, 2019⁷²) und BM48-31/BGR/2008 (2010) (Drexler *et al.*, 2010⁷³) eingeordnet. Taxonomisch bilden alle Virusstämme im Subgenus Sarbecovirus eine einzige Spezies mit dem neuen Binom „*Betacoronavirus pandemicum*“ (vgl. ICTV 2025⁷⁴).

2.2. Genomorganisation

Mit etwa 26 bis 32 kb (Kilobasen) Genomgröße zählen Coronaviren zu den größten RNA-Viren (Gorbalenya *et al.*, 2006⁷⁵). Das Genom des SARS-CoV-2 (NCBI; NC_045512.2) ist ca. 29,9 kb groß (Lu *et al.*, 2020⁶⁸). Die Genkodierung auf der genomischen, einzelsträngigen RNA mit positiver Orientierung ist komplexer als bei anderen Plusstrang-RNA Viren. Das Genom trägt eine 5'-Cap-Struktur und einen Poly-A-Schwanz am 3'-Ende. Sarbecovirusgenome besitzen 15 offene Leserahmen (ORFs; *engl.* Open Reading Frame) mit insgesamt ca. 30.000 Nukleotiden, von denen 12 funktionale Genprodukte aus 11 ORFs gebildet werden. Wie bei den anderen Nidoviren kodieren die ORFs die virale Replikase und Proteasen in den großen ORFs 1a und 1b beginnend am 5'-Ende sowie die Hauptstrukturproteine S (ORF 2), E (ORF 4), M (ORF 5) und N (ORF 9) in kleineren nachgeschalteten ORFs am 3'-Ende. Während die großen Polyproteine der ORFs 1a und 1b einer komplexen Prozessierung durch virale (Auto-)Proteasen unterliegen, bilden die anderen ORFs kleinere Genprodukte mit einfacher Reifung, die meist durch zelluläre Enzyme bewirkt wird. Akzessorische Proteine, die für die Replikation und Partikelbildung in Zellkultur unerheblich sind, werden in kleineren ORFs (ORF 3, ORF 4a, ORF 4b, ORF5, ORF8) am 3'-Ende zwischen den Strukturproteinen kodiert. Die Kodierungskapazität des Genoms wird durch einen ribosomalen Frameshift (-1) am Übergang von ORF 1a und 1b sowie durch Leserasterüberlappungen im Strukturproteingenbereich erweitert, so dass die gleiche Nukleinsäuresequenz unterschiedliche Genprodukte kodiert (Finkel *et al.*, 2021⁷⁶). Eine Besonderheit der Nidoviren liegt in der Bildung eines sogenannten „nested-sets“ von viralen mRNAs, die ausgehend von subgenomischen minusstrang RNAs

⁷² Tao, Y. & Tong, S. (2019). Complete Genome Sequence of a Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus from Kenyan Bats. *Microbiology Resource Announcements*, 8(28), e00548-19.

⁷³ Drexler J. F., Gloza-Rausch, F., Glende, J., Corman, V. M., Muth, D., Goettsche, M. & Drosten, C. (2010). Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of coronaviruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. *Journal of Virology*, 84(21), 11336–11349.

⁷⁴ International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). (2025). Virus Taxonomy: 2024 Release (MSL #40). <https://ictv.global/taxonomy> [Zugriff am: 13. März 2025].

⁷⁵ Gorbalenya, A. E., Enjuanes, L., Ziebuhr, J. & Snijder, E. J. (2006). Nidovirales: Evolving the largest RNA virus genome. *Virus Research*, 117(1), 17–37.

⁷⁶ Finkel, Y., Mizrahi, O., Nachshon, A., Weingarten-Gabbay, S., Morgenstern, D., Yahalom-Ronen, Y., Tamir, H., Achdout, H., Stein, D., Israeli, O., Beth-Din, A., Melamed, S., Weiss, S., Israely, T., Paran, N., Schwartz, M. & Stern-Ginossar, N. (2021). The coding capacity of SARS-CoV-2. *Nature*, 589(7840), 125–130.

gebildet werden und sich an den 5'- sowie 3'-Enden gleichen. Ausgehend von den „Transkription regulierenden Sequenzmotiven“ (TRS) wird die Replikase bei der Minusstrangsynthese zur am 5'-Ende des Genoms lokalisierten Leader-Sequenz (LS) transloziert. Da diese Translokation stochastischen Gesetzmäßigkeiten unterliegt, werden so größere Mengen der kleinen subgenomischen RNAs transkribiert und nur sehr wenige vollständige anti-genomische Minusstränge, die den ORF 1a und 1b beinhalten, für die Synthese genomischer RNA genutzt. Durch die Transkription der komplementären Sequenz der (sub-)genomischen Minusstränge ergibt sich ein Mengengradient der mRNAs, der die Expression der Genprodukte reguliert. Eine weitere Regulationsebene zur Steuerung der Produktion reifer Genprodukte liegt im ribosomalen Frameshift, der die Translation von ORF 1b ermöglicht, und in der Prozessierung der Polyproteine von ORF 1a und 1b, aus denen alleine 16 reife Nichtstrukturproteine (NSPs) gebildet werden können. Diese 16 NSPs werden anhand ihrer Genomlokalisierung nummeriert und als Nsp1 bis Nsp16 bezeichnet. Die Genomorganisation von SARS-CoV-2 mit ihren charakteristischen ORFs und Strukturgenen ist in Abbildung 1 (nach Rastogi *et al.*, 2020⁷⁷) dargestellt.

⁷⁷ Rastogi, M., Pandey, N., Shukla, A. & Singh, S. K. (2020). SARS coronavirus 2: from genome to infectome. *Respiratory Research*, 21, 318.

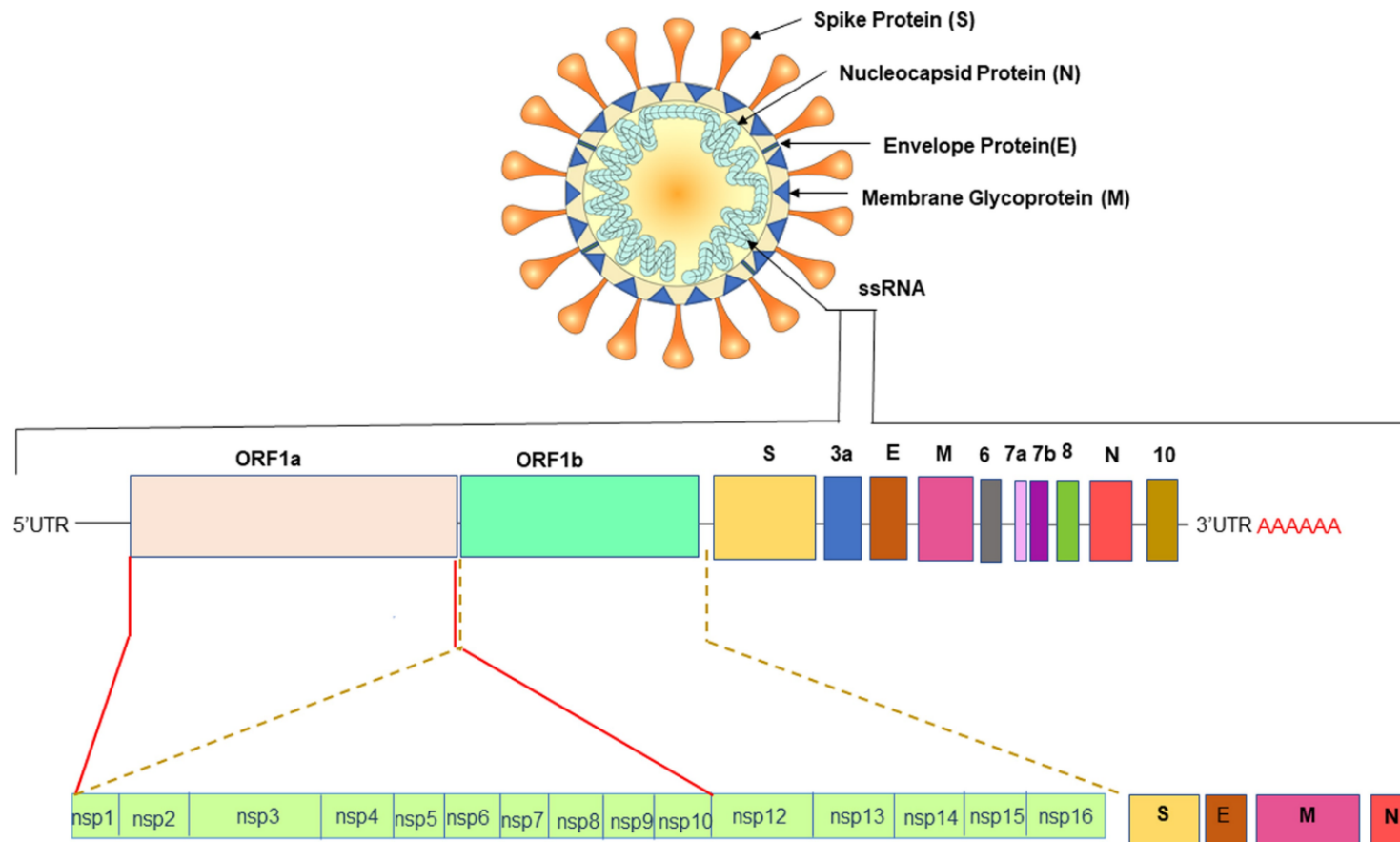


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Genomorganisation von SARS-CoV-2 mit den wichtigsten offenen Leserahmen (ORFs) und Strukturgenen (S, E, M, N) (nach Rastogi *et al.*, 2020⁷⁷).

Diese NSPs weisen meist unterschiedliche Funktionen auf und sind für die Replikation, Transkription der RNA sowie für die Beeinflussung des Wirtszellstoffwechsels essenziell. Am Beispiel des SARS-CoV-2 kann man erkennen, wie vielfältig die Funktionen dieser Proteine sind. Nsp1 (NCBI; YP_009725297.1; AS1–180) hemmt als Leader-Protein die Translation in der Wirtszelle und ist an der RNA-Replikation beteiligt (Semper *et al.*, 2020⁷⁸). Nsp2 (NCBI; YP_009725298.1; AS181–818) ist essenziell für die Korrekturlesefunktion der Replikase und moduliert Signalwege in der Wirtszelle durch Interaktion mit Prohibitinen (PHB1 und PHB2; Ma *et al.*, 2021⁷⁹). Nsp3 (NCBI; YP_009725299.1; AS819–2763) ist ein Multidomänen-Protein, das unter anderem eine Papain-ähnliche Protease beinhaltet, die Spaltungen im ORF 1ab Polyproteins katalysiert und wahrscheinlich auch zelluläre Proteine abbaut (Schuller *et al.*, 2021⁸⁰). Nsp4 (NCBI; YP_009725300.1; AS2764–3263) ist ein Membranprotein, das für die Umfaltungen der Wirtszell-ER-Membranen verantwortlich ist und wahrscheinlich den Replikations-Transkriptionskomplex an diesen Membranen verankert (O'Donoghue *et al.*, 2021⁸¹). Nsp5 (NCBI; YP_009725301.1; 3264–3569) ist eine 3C-ähnliche Protease, die als Hauptprotease des SARS-CoV-2 das virale Polyprotein prozessiert und ebenfalls auch zelluläre Proteine spalten kann (Kadam *et al.*, 2021⁸²). Nsp6 (NCBI; YP_009725302.1; AS3570–3859) ist ein Membranprotein, das für die Bildung von Autophagosomen verantwortlich gemacht wird (Ricciardi *et al.*, 2022⁸³). Nsp7 (NCBI; YP_009725303.1; AS3860–3942) ist ein Cofaktor, der zusammen mit Nsp8 einen Heteroproteinkomplex bildet und die RNA-abhängige RNA-Polymerase Nsp12 bei der Replikation unterstützt (Tang *et al.*, 2021⁸⁴). Nsp8 (NCBI; YP_009725304.1; AS3943–4140) ist ebenfalls als Cofaktor von Nsp12 an der viralen RNA-Replikation beteiligt (Tang *et al.*, 2021⁸⁴). Nsp9 (NCBI; YP_009725305.1; AS4141–4253) ist ein RNA-bindendes Protein, das an der Replikation beteiligt ist (Littler *et al.*, 2020⁸⁵). Nsp10 (NCBI; YP_009725306.1; AS4254–4392) ist ein Wachstumsfaktor-ähnliches Protein mit zwei Zinkbindungsstellen, das durch Interaktionen mit Nsp14 (Exoribonuklease) und Nsp16 (Methyltransferase) an der Cap-Bildung und RNA-

⁷⁸ Semper, C., Watanabe, N. & Savchenko, A. (2020). Structural characterization of nonstructural protein 1 from SARS-CoV-2. *iScience*, 24(1), 101903.

⁷⁹ Ma, J., Chen, Y., Wu, W. & Chen, Z. (2021). Structure and Function of N-Terminal Zinc Finger Domain of SARS-CoV-2 NSP2. *Virologica Sinica*, 36(5), 1104–1112.

⁸⁰ Schuller, M., Correy, G. J., Gahbauer, S., Fearon, D., Wu, T., Díaz, R. E., Young, I. D., Martins, L. C., Smith, D. H., Schulze-Gahmen, U., Owens, T. W., Deshpande, I., Merz, G. E., Thwin, A. C., Biel, J. T., Peters, J. K., Moritz, M., Herrera, N., Kratochvil, H. T. *et al.* (2021). Fragment binding to the Nsp3 macrodomain of SARS-CoV-2 identified through crystallographic screening and computational docking. *Science Advances*, 7(16), eabf8711.

⁸¹ O'Donoghue, S. I., Schafferhans, A., Sikta, N., Stolte, C., Kaur, S., Ho, B. K., Anderson, S., Procter, J. B., Dallago, C., Bordin, N., Adcock, M. & Rost, B. (2021). SARS-CoV-2 structural coverage map reveals viral protein assembly, mimicry, and hijacking mechanisms. *Molecular Systems Biology*, 17(9), e10079.

⁸² Kadam, S. B., Sukhrmani, G. S., Bishnoi, P., Pable, A. A. & Barvkar, V. T. (2021). SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *Journal of Basic Microbiology*, 61(3), 180–202.

⁸³ Ricciardi, S., Guarino, A. M., Giaquinto, L., Polishchuk, E. V., Santoro, M., Di Tullio, G., Wilson, C., Panariello, F., Soares, V. C., Dias, S. G., Santos, J. C., Souza, T. M. L., Fusco, G., Viscardi, M., Brandi, S., Bozza, P. T., Polishchuk, R. S., Venditti, R. & De Matteis, M. A. (2022). The role of NSP6 in the biogenesis of the SARS-CoV-2 replication organelle. *Nature*, 606(7915), 761–768.

⁸⁴ Tang, J. Y., Tsigelny, I. F. & Kouznetsova, V. L. (2021). Nonstructural Proteins of SARS-CoV-2. *Journal of Allergy and Infectious Diseases*, 2(3), 52–65.

⁸⁵ Littler, D. R., Gully, B. S., Colson, R. N. & Rossjohn, J. (2020). Crystal structure of the SARS-CoV-2 non-structural protein 9, Nsp9. *iScience*, 23(7), 101258.

Methylierung beteiligt ist (Kadam *et al.*, 2021⁸²). Nsp12 (NCBI; YP_009725307.1; AS4393–5324) ist eine RNA-abhängige RNA-Polymerase (Gao *et al.*, 2020⁸⁶). Nsp13 (NCBI; YP_009725308.1; AS5325–5925) besitzt ebenfalls Zinkbindungsdomänen und ist als NTPase/Helikase, RNA-5'-Triphosphatase an Replikation und Transkription beteiligt (Kadam *et al.*, 2021⁸²). Nsp14 (NCBI; YP_009725309.1; AS5926–6452) ist als 3' zu 5' Exoribonuklease an der Proofreading-Aktivität des Replikasekomplexes beteiligt und verfügt auch über N7-Guanin-Methyltransferase-Aktivität (Kadam *et al.*, 2021⁸²). Nsp15 (NCBI; YP_009725310.1; AS6453–6798) ist eine Endoribonuklease, die Mn²⁺-abhängig RNA spalten kann (Kim *et al.*, 2020⁸⁷). Nsp16 (NCBI; YP_009725311.1; AS6799–7096) ist eine 2'-O-Ribose-Methyltransferase, die für die Bildung des 2'-O-Methyl-Caps verantwortlich ist (Kadam *et al.*, 2021⁸²). Neben diesen Hauptprodukten der Prozessierung gibt es viele mögliche Nebenprodukte der Prozessierung, wie zum Beispiel Nsp11 (NCBI; YP_009725312.1; AS4393–4405). Nsp11 besteht nur aus 13 Aminosäuren, die identisch mit dem Anfang von Nsp12 sind. Die Funktion dieses kleinen Peptides ist allerdings unbekannt (Aamir *et al.*, 2022⁸⁸).

2.3. Virion

Die Hauptstrukturproteine S (ungespaltetes S0 und gespaltenes S2; ORF 2), E (ORF 4), M (ORF 5) und N (ORF 9), die genomische RNA, die Wirtszellmembran und einige zelluläre Proteine, wie zum Beispiel G3BP, bilden das umhüllte sphärische Virion der Coronaviren (Murigneux *et al.*, 2024⁸⁹). Diese Virionen weisen einen Durchmesser von 80 bis 100 nm (Nanometer) auf. Ein aus dem Nukleoprotein (N) und der genomischen RNA gebildetes, helikales Nucleokapsid wird an Membranen des ER verpackt, die bereits das Hüllprotein (E), das Matrixprotein (M) und das Spikeprotein (S) und zelluläre Proteine enthalten. Da schon die Expression von M, E und N ausreichen, um eine Knospung (*engl.* budding) und die Produktion von virusartigen Partikeln (VLPs; *engl.* virus-like particles) ohne Nukleoproteinkomplex auszulösen, werden auch in infizierten Zellen neben vollständigen Virionen viele subvirale Partikel produziert, die

⁸⁶ Gao, Y., Yan, L., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Y., Cao, L., Wang, T., Sun, Q., Ming, Z., Zhang, L., Ge, J., Zheng, L., Zhang, Y., Wang, H., Zhu, Y., Zhu, C., Hu, T., Hua, T., Zhang, B. & Rao, Z. (2020). Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*, 368(6492), 779–782.

⁸⁷ Kim, Y., Jedrzejczak, R., Maltseva, N. I., Wilamowski, M., Endres, M., Godzik, A., Michalska, K. & Joachimiak, A. (2020). Crystal structure of Nsp15 endoribonuclease NendoU from SARS-CoV-2. *Protein Science*, 29(7), 1596–1605.

⁸⁸ Aamir, S., Mir, I., Shahid, M., Amin, I., Afzal, S., Rafique, S., Bhatti, R., Nawaz, A., Butt, F., Munir, R., Idrees, M. & Malik, K. (2022). Insights into the Structure, Replication, and Pathogenesis of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Re GEN Open*, 2(1), 85–92.

⁸⁹ Murigneux, E., Softic, L., Aubé, C., Grandi, C., Judith, D., Bruce, J., Le Gall, M., Guillonnet, F., Schmitt, A., Parissi, V., Berlioz-Torrent, C., Meertens, L., Hansen, M. & Gallois-Montbrun, S. (2024). Proteomic analysis of SARS-CoV-2 particles unveils a key role of G3BP proteins in viral assembly. *Nature Communications*, 15, 162.

meist kleiner als vollständige Virionen sind (Plescia *et al.*, 2020⁹⁰). M und E sind recht kleine Glykoproteine mit einem Molekulargewicht von 23-35 kDa (Kilodalton) bzw. 9-12 kDa, die die Struktur des sphärischen Partikels bestimmen. Das Spikeprotein ist dagegen ein sehr großes Glykoprotein von 150 kDa mit einer keulenförmigen Struktur. Durch die Länge von 9 bis 12 nm und die kranzförmige Anordnung auf der Virionoberfläche verleihen die Spike-Trimere der Virusfamilie ihren Namen (Corona, lateinisch „Kranz, Krone“), da sie dem Virion im Negativkontrast der Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) ein sonnenartiges Erscheinungsbild verleihen. Das ungespaltene S-Protein (S0) besteht aus zwei Untereinheiten (S1- und S2-Domäne) und verfügt nur über eine kurze Transmembrandomäne. Es ist für die Rezeptorbindung und die Aufnahme (*engl.* entry) der Coronaviren verantwortlich. Beim Ankoppeln des Virus an die Wirtszelle bindet zunächst die S1-Domäne über ihre rezeptorbindende Domäne (RBD) an den Oberflächenrezeptor der Wirtszelle (Hoffmann *et al.*, 2020⁹¹). Hauptrezeptor der Sarbecoviren ist das Angiotensin-Converting-Enzym-2 (ACE-2) der Wirtszelle (Bader, 2020⁹²; Sigrist *et al.*, 2020⁹³). Mit Hilfe des Fusionspeptides (FP) in der S2-Domäne kommt es anschließend entweder direkt an der Plasmamembran zu einem Verschmelzen der beiden Membranen (Fusion) oder zuerst zu einer Aufnahme des Virions in einem Endozytosevesikel und dann erst nach Ansäuerung des Vesikels zu einer Membranfusion (Hoffmann *et al.*, 2020⁹¹). Für beide Infektionswege ist eine Spaltung der S1/S2 Domänen durch Furin an einer polybasischen Spaltstelle und eine zweite Spaltung an einzelnen Arginin- oder Lysinresten, die sich unmittelbar oberhalb des FP befinden, essenziell, um das Fusionspeptid zu aktivieren. Dadurch erklärt sich auch die Abhängigkeit der Infektion von zellulären Proteasen wie zum Beispiel TMPRSS2 (transmembrane protease serine subtype 2) (Bestle *et al.*, 2020⁹⁴). Eine schematische Darstellung der Interaktion des Spike-Proteins mit dem ACE2-Rezeptor zeigt Abbildung 2 (nach Raghuvamsi *et al.*, 2021⁹⁵).

⁹⁰ Plescia, C. B., David, E. A., Patra, D., Sengupta, R., Amiar, S., Su, Y. & Stahelin, R. V. (2021). SARS-CoV-2 viral budding and entry can be modeled using BSL-2 level virus-like particles. *Journal of Biological Chemistry*, 296, 100103.

⁹¹ Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C. & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8.

⁹² Bader, M. (2020). ACE2 – das missbrauchte Multitalent (ACE2 - the hijacked all-rounder). *Der Nephrologe*, 15(6), 375–380.

⁹³ Sigrist, C. J., Bridge, A. & Mercier, P. L. (2020). A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Research*, 177, 104759.

⁹⁴ Bestle, D., Heindl, M. R., Limburg, H., Van Lam van, T., Pilgram, O., Moulton, H., Stein, D. A., Hards, K., Eickmann, M., Dolnik, O., Rohde, C., Klenk, H. D., Garten, W., Steinmetzer, T. & Böttcher-Friebertshäuser, E. (2020). TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Science Alliance*, 3(9), e202000786.

⁹⁵ Raghuvamsi, P. V., Tulsian, N. K., Samsudin, F., Qian, X., Purushotorman, K., Yue, G., Kozma, M. M., Hwa, W. Y., Lescar, J., Bond, P. J., MacAry, P. A. & Anand, G. S. (2021). SARS-CoV-2 S protein: ACE2 interaction reveals novel allosteric targets. *eLife*, 10, e63646.

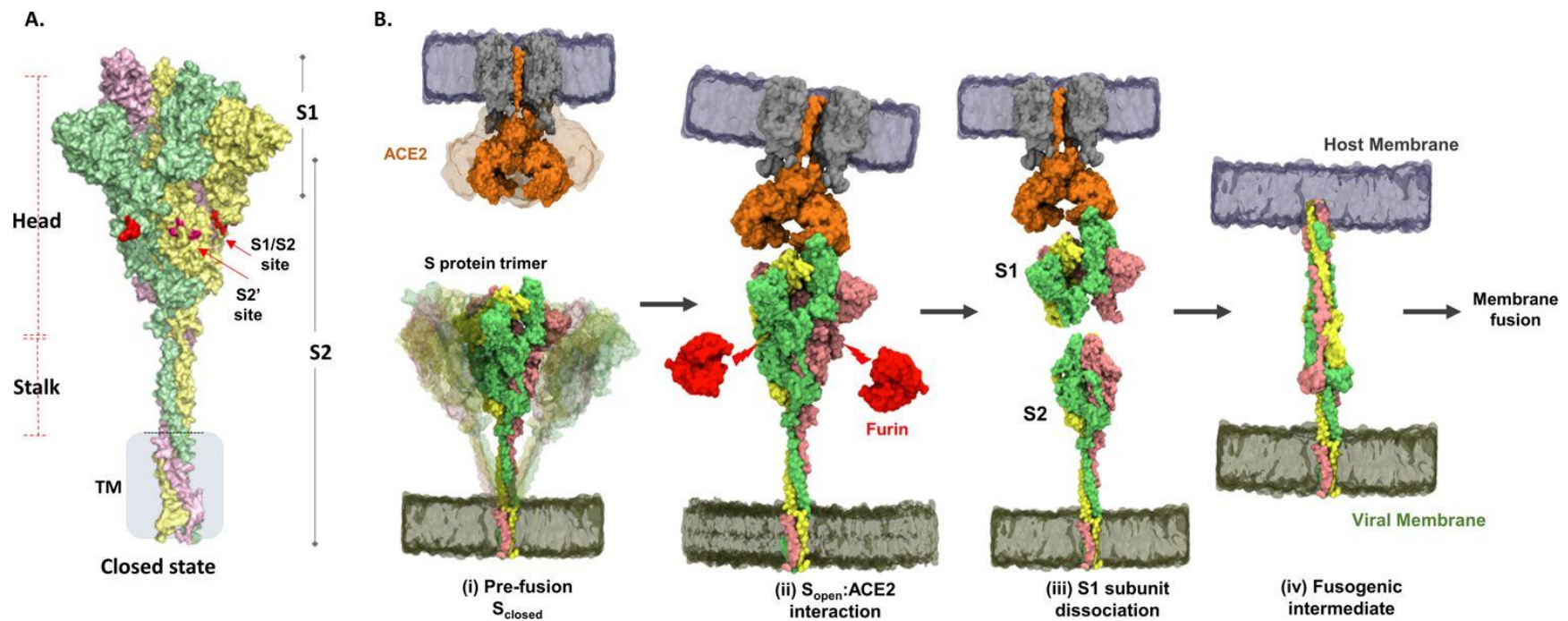


Abbildung 2: Struktur und Domänenorganisation des Spike-Proteins (S) von SARS-CoV-2 sowie schematische Darstellung der Bindung an den ACE2-Rezeptor (nach Raghuvarsi *et al.*, 2021⁹⁵).

Nach der Endozytose erfolgt das Uncoating und die initiale Translation der genomischen RNA. Da die gecappte RNA von SARS-CoV-2 positiver Polarität ist, kann sie nach Freisetzung direkt an den Ribosomen translatiert werden. Durch Translation der ORFs 1a und 1ab wird eine funktionelle Replikase gebildet und die Membranen des ER restrukturiert. In sogenannten „double membrane vesicles“ (DMV) erfolgt dann die initiale Genomreplikation, bei der aus dem genomischen Plusstrang sowohl subgenomische mRNAs als auch anti-genomische Minusstränge gebildet werden. Nach Transkription der subgenomischen minusstrang RNAs zu funktionellen mRNAs erfolgt die Translation der anderen ORFs und die Synthese der Strukturproteine. Wenn neben neuer genomischer RNA auch genug Strukturproteine gebildet worden sind, die im Golgi-Apparat modifiziert wurden, erfolgt der finale Zusammenbau (*engl.* Assembly) der Viruspartikel im sogenannten ER-Golgi-Zwischenkompartimenten (De Haan & Rottier, 2005⁹⁶). Im Zytoplasma der Wirtszelle entstandene Nukleoproteinkomplexe werden in Membranausstülpungen, die durch die viralen Hüllproteine induziert wurden, transportiert und als Membranvesikel abgeschnürt (Knospung, Budding). Anschließend erfolgt die Exozytose der neu gebildeten Virionen.

2.4. Mutationen

Eine erfolgreiche Virusinfektion ist nur dann möglich, wenn das Virus an den Wirt angepasst ist. Auf Einzelzelebene erfordert die Infektion mit Coronaviren, dass ein Ligand auf der Virusoberfläche an einen oder mehrere zelluläre Rezeptormoleküle bindet, wodurch eine Membranfusion ausgelöst wird. Anschließend wird die virale RNA repliziert und translatiert, und es entstehen neue Virionen, die den Infektionszyklus mit der Infektion weitere Zellen fortsetzen. Zugleich ist das Virus darauf angewiesen, der angeborenen (*engl.* innate) Immunabwehr der Wirtszelle zu entgehen – ein Prozess, der den Coronaviren durch verschiedene Mechanismen gelingt (Sievers *et al.*, 2023⁹⁷). Auf der Ebene des Wirtsorganismus gestaltet sich der Infektionsprozess noch komplexer. Eine Vielzahl von Virusgenomen konkurriert um die begrenzten Ressourcen des Wirtes und wird im weiteren Verlauf der Infektion durch die adaptive Immunantwort bekämpft. Dabei entstehen antigenspezifische Antikörper und T-Zellen, die gezielt gegen den Erreger gerichtet sind und eine erworbene Resistenz gegenüber der Infektion vermitteln können.

⁹⁶ de Haan, C. A. M. & Rottier, P. J. M. (2005). Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 64, 165–230.

⁹⁷ Sievers, B. L., Cheng, M. T. K., Csiba, K., Meng, B. & Gupta, R. K. (2023). SARS-CoV-2 and innate immunity: the good, the bad, and the “goldilocks”. *Cellular & Molecular Immunology*, 21(2), 171–183.

Virale Adaptationen sind nötig, um im evolutionären Wettkampf zu bestehen. Bei Plusstrang-RNA Viren führt eine fehleranfällige Replikation zu zufällig entstehenden Mutationen, bei der einzelne oder mehrere Basen (Punktmutationen) bis hin zu gesamten Bereichen des Genoms (Rekombination) ausgetauscht werden (Smith, 2017⁹⁸). Die Mutationsraten liegen dabei bei bis zu 10^{-4} Änderungen pro Base und Infektion einer Zelle (Sanjuán *et al.*, 2010⁹⁹). Die meisten Mutationen haben wegen des degenerierten genetischen Codes gar keine Auswirkungen (ungefähr in 2 von 3 Fällen). Viele der Mutationen, die einen Aminosäureaustausch bewirken, sind bedeutungslos, da homologe Aminosäuren aus dem Austausch resultieren oder an der betreffenden Stelle viele verschiedene Seitenketten zur richtigen Faltung des Proteins führen ohne Auswirkungen auf die Funktion zu haben. Bereits Punktmutationen können aber auch Anpassungen an den Wirt ermöglichen, die durch eine gesteigerte Proteinfunktionalität in den Infektionszyklus oder die Immunevasion eingreifen und eine gesteigerte oder wieder aufflammende Infektiosität bzw. gesteigerte Virulenz nach sich ziehen (Harvey *et al.*, 2021¹⁰⁰). Die körpereigene Immunabwehr (Antikörper und T-Zellen) sowie jede Form der antiviralen Medikation führen zu einem fortwährenden Selektionsdruck auf die Virusgenome (Harvey *et al.*, 2021¹⁰⁰). Die fehleranfällige RNA-Polymerase (Duffy *et al.*, 2008¹⁰¹) und homologe Rekombinationsereignisse (Lai, 1992¹⁰²) führten so zur Entstehung immer neuer Virusvarianten und sogar neuer Virusspezies mit anderen Wirten (Su *et al.*, 2016⁴⁸). Eine Überwindung der Artenbarriere wird Spillover genannt und steht meist am Anfang einer Anpassung an einen Wirt (Cui *et al.*, 2019¹⁰³). Die sieben bislang bekannten humanen Coronaviren sind zoonotischen Ursprungs und gehen evolutionär auf tierische Wirte zurück (Ye *et al.*, 2020¹⁰⁴).

Seit dem Auftreten von SARS-CoV-2 beim Menschen und der anschließenden globalen Verbreitung des Virus konnte eine Vielzahl von Mutationen beim SARS-CoV-2 beobachtet werden. SARS-CoV-2 und die anderen Coronaviren besitzen im Vergleich zu anderen RNA-Viren eine relativ geringe Mutationsrate und genetische Variabilität, da die RNA-Polymerase über eine Fehlerkorrekturfunktion verfügt (Jo *et al.*, 2021¹⁰⁵; Sarkar & Madabhavi, 2024¹⁰⁶).

⁹⁸ Smith, E. C. (2017). The not-so-infinite malleability of RNA viruses: Viral and cellular determinants of RNA virus mutation rates. *PLoS Pathogens*, 13(4), e1006254.

⁹⁹ Sanjuán, R., Nebot, M. R., Chirico, N., Mansky, L. M. & Belshaw, R. (2010). Viral mutation rates. *Journal of Virology*, 84(19), 9733–9748.

¹⁰⁰ Harvey, W. T., Carabelli, A. M., Jackson, B., Gupta, R. K., Thomson, E. C., Harrison, E. M., Ludden, C., Reeve, R., Rambaut, A., Peacock, S. J. & Robertson, D. L. (2021). SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nature Reviews Microbiology*, 19(7), 409–424.

¹⁰¹ Duffy, S., Shackelton, L. A. & Holmes, E. C. (2008). Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nature Reviews Genetics*, 9(4), 267–276.

¹⁰² Lai, M. M. C. (1992). RNA recombination in animal and plant viruses. *Microbiological Reviews*, 56(1), 61–79.

¹⁰³ Cui, J., Li, F. & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17, 181–192.

¹⁰⁴ Ye, Z.-W., Yuan, S., Yuen, K.-S., Fung, S.-Y., Chan, C.-P. & Jin, D.-Y. (2020). Zoonotic origins of human coronaviruses. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1686–1697.

¹⁰⁵ Jo, W. K., Drosten, C. & Drexler, J. F. (2021). The evolutionary dynamics of endemic human coronaviruses. *Virus Evolution*, 7(1), veab020.

¹⁰⁶ Sarkar, M. & Madabhavi, I. (2024). COVID-19 mutations: An overview. *World Journal of Methodology*, 14(3), 89130.

Die globale Virusausbreitung lässt sich anhand dieser Mutationen verfolgen, da durch positiven Selektionsdruck bestimmte Markermutationen in den Genomen fixiert wurden (Van Dorp *et al.*, 2020¹⁰⁷). Die Entstehung von neuartigen Virusvarianten wird hierbei durch die Vielzahl von Infektionsereignissen begünstigt, die unabhängig von Adaptationszwängen und der Immunevasion eine Anhäufung von Mutationen bewirken (Van Dorp *et al.*, 2020¹⁰⁷). Die WHO (World Health Organization) hat eine Nomenklatur der SARS-CoV-2-Varianten als Alpha [B.1.1.7], Beta [B.1.351], Gamma [P.1], Delta [B.1.617.2], usw. bis Omikron [B.1.1.529] eingeführt, wobei jede Variante ein charakteristisches Mutationsmuster aufweist. Da die Evolution des SARS-CoV-2 aber nicht endet, wurde die Pango-Nomenklatur eingeführt (Angaben oben in Klammern). Ausgangsbezeichnung sind die beiden ersten Linien der Varianten A (Wuhan/WH04/2020) und B (Wuhan-Hu-1). Neue Varianten werden im phylogenetischen Baum eingeordnet und der direkten Untervarianten jeweils durch Anhängen einer Zahl zugeordnet. B.2 ist daher die zweite Untervariante der Variante B. Auch von dieser Untervariante können weitere Untervarianten gebildet werden, wie B.2.4 als vierte Untervariante der vorherigen Variante. Das könnte unendlich so weitergeführt werden. Damit die Bezeichnungen nicht zu lang werden, hat man sich allerdings dafür entschieden, die Zahlenangaben auf maximal drei Zahlen zu begrenzen und der Bezeichnung der Untervarianten einen neuen Buchstaben hinzuzufügen. So wird die erste Untervariante von B.1.1.529 nicht mehr als B.1.1.529.1 bezeichnet, sondern als BA.1 benannt.

Einige Mutationen wurden auch als wirtstierspezifische Anpassungen beschrieben und verdeutlichen die Anpassung des SARS-CoV-2 bei der Interaktion mit unterschiedlichen Wirtsarten, ihren Oberflächenrezeptoren und Immunsystemcharakteristika. Besonders das Spike-Protein, welches für die Bindung an den ACE2-Rezeptor verantwortlich ist, unterliegt dabei einer positiven Selektion. Bestimmte Aminosäureaustausche ermöglichen eine verbesserte Affinität zu artspezifischen ACE2-Varianten und begünstigen somit die Etablierung neuer Virusreservoirs in tierischen Wirten. Ein gut dokumentiertes Beispiel stellt die Mutation Y453F im Rezeptorbindungsbereich (RBD) des Spike-Proteins dar, die in Nerzen (*Neovison vison*, Schreber, 1777) während natürlicher Infektionsausbrüche in europäischen Nerzfarmen auftrat (Bayarri-Olmos *et al.*, 2021¹⁰⁸; Oude Munnink *et al.*, 2021¹⁰⁹). Durch diese Mutation erhöht sich die Affinität des Spike-Proteins zum ACE2-Rezeptor des Nerzes, aber sie hat nur wenig Auswirkungen auf die Bindung an das humane ACE2, so dass eine

¹⁰⁷ Van Dorp, L., Acman, M., Richard, D. R., Shaw, L. P., Ford, C. E., Ormond, L., Owen, C. J., Pang, J., Tan, C. C. S., Boshier, F. A. T., Ortiz, A. T. & Balloux, F. (2020). Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infection, Genetics and Evolution*, 83, 104351.

¹⁰⁸ Bayarri-Olmos, R., Rosbjerg, A., Johnsen, L. B., Helgstrand, C., Bak-Thomsen, T., Garred, P. & Skjoedt, M. O. (2021). The SARS-CoV-2 Y453F mink variant displays a pronounced increase in ACE-2 affinity but does not challenge antibody neutralization. *Journal of Biological Chemistry*, 296, 100536.

¹⁰⁹ Oude Munnink, B. B., Sikkema, R. S., Nieuwenhuijse, D. F., Molenaar, R. J., Munger, E., Molenkamp, R., van der Spek, A., Tolsma, P., Rietveld, A., Brouwer, M., Bouwmeester-Vincken, N., Harders, F., Hakze-van der Honing, R. W., Wegdam-Blans, M. C. A., Bouwstra, R. J., GeurtsvanKessel, C., van der Eijk, A. A., Velkers, F. C., Smit, L. A. M. *et al.* (2021). Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science*, 371(6525), 172–177.

wechselseitige Übertragung dieser Virusmutante zwischen Nerz und Menschen möglich wird. Das Auftreten solcher Mutationen unter natürlichen Infektionsbedingungen, außerhalb kontrollierter Versuchsanordnungen, deutet auf eine adaptive Anpassung des Virus an seinen tierischen Wirt hin und spricht für die Möglichkeit der Entstehung stabiler tierischer Reservoirs.

Vergleichbare Anpassungen wurden auch in freilebenden Wildtieren beschrieben. So konnte in nordamerikanischen Populationen des Weißwedelhirsches (*Odocoileus virginianus*, Zimmermann, 1780) eine eigenständige Viruszirkulation und Weiterentwicklung von SARS-CoV-2 nachgewiesen werden (Bevins *et al.*, 2023¹¹⁰; Chandler *et al.*, 2024¹¹¹; Marques *et al.*, 2025¹¹²). Dabei zeigten genetische Analysen, dass sich das Virus in Hirschen etwa dreimal schneller entwickelte als in der menschlichen Population. Die beobachteten Mutationsmuster deuten auf eine Wirtsadaptation im Wildtierreservoir hin, die unabhängig von menschlichen Infektionsketten erfolgte. Zudem wurden wiederholte Spillover- und Spillback-Ereignisse zwischen Menschen und Hirschen dokumentiert, was den Aufbau eines dauerhaften Reservoirs in freier Wildbahn plausibel erscheinen lässt (Feng *et al.*, 2023¹¹³; Marques *et al.*, 2025¹¹²). Neben Hirschen und Nerzen werden auch weitere Wildtiere wie Fledermäuse, Schuppentiere (*Pangoline*, Desmarest, 1822) und in jüngerer Zeit Rotfüchse (*Vulpes vulpes*, Linnaeus, 1758) und Waschbären (*Procyon lotor*, Linnaeus, 1758) als potenzielle Zwischen- oder Reservoirwirte diskutiert (Andersen *et al.*, 2020¹¹; Davoust *et al.*, 2022¹¹⁴). In diesen Populationen treten die meisten genetischen Veränderungen in Bereichen des Spike-Gens auf, die für die Bindung an den Wirtsrezeptor und die Immunflucht eine zentrale Rolle spielen. Diese Mutationen könnten langfristig die Etablierung von SARS-CoV-2 in tierischen Wirten begünstigen und stellen ein Risiko für zukünftige zoonotische Rückübertragungen dar (Pickering *et al.*, 2022¹¹⁵).

Da Tiermodelle bei der Erforschung von Krankheitserregern eine große Bedeutung haben, wurde das SARS-CoV-2 im Labor an unterschiedliche Labortierarten angepasst. Eine Darstellung aller Ergebnisse würde hier zu weit führen, aber die Studie von Rathnasinghe *et*

¹¹⁰ Bevins, S. N., Shriner, S. A., Cummins, C., Dilione, K. E., Douglass, K., Dodd, C. K., Hoover, C., Kaser, E. K., Koons, D., Lutman, M. W., Miller, R. S., Palumbo, J., Seidl, D. & Van Bonn, W. (2023). Accelerated evolution of SARS-CoV-2 in free-ranging white-tailed deer. *Nature Communications*, 14, 5105.

¹¹¹ Chandler, J. C., Bevins, S. N., Ellis, J. W., Linder, T. J., Tell, R. M., Jenkins-Moore, M., Root, J. J., Lenocho, J. B., Robbe-Austerman, S., DeLiberto, T. J. & Shriner, S. A. (2024). Evolution of SARS-CoV-2 in white-tailed deer. *PLoS Pathogens*, 20(1), e1012883.

¹¹² Marques, A. D., Hogenauer, M., Bauer, N., Gibson, M., DeMarco, B., Sherrill-Mix, S., Merenstein, C., Collman, R. G., Gagne, R. B. & Bushman, F. D. (2025). Evolution of SARS-CoV-2 in white-tailed deer in Pennsylvania 2021–2024. *PLoS Pathogens*, 21(1), e1012883.

¹¹³ Feng, A., Bevins, S., Chandler, J., DeLiberto, T. J., Ghai, R., Lantz, K., Lenocho, J., Retchless, A., Shriner, S., Tang, C. Y., Tong, S. S., Torchetti, M., Uehara, A. & Wan, X.-F. (2023). Transmission of SARS-CoV-2 in free-ranging white-tailed deer in the United States. *Nature Communications*, 14(1), 4078.

¹¹⁴ Davoust, B., Guérin, P., Orain, N., Fligny, C., Fliriden, F., Fenollar, F., Mediannikov, O. & Edouard, S. (2022). Evidence of antibodies against SARS-CoV-2 in wild mustelids from Brittany (France). *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(5), e3400–e3407.

¹¹⁵ Pickering, B., Lung, O., Maguire, F., Kruczkiewicz, P., Kotwa, J. D., Buchanan, T., Gagnier, M., Guthrie, J. L., Jardine, C. M., Marchand-Austin, A., Massé, A., McClinchey, H., Nirmalarajah, S., Blais-Savoie, J., Chee, H. Y., Li, Y., Bastien, N., Cutler, J., Mubareka, S. & Bowman, A. S. (2022). Divergent SARS-CoV-2 variant emergence in white-tailed deer populations. *Nature Communications*, 13(1), 3921.

al. (2022)¹¹⁶, in der SARS-CoV-2 an Mäuse adaptiert wurde, soll hier beispielhaft Erwähnung finden. Aufgrund von Unterschieden in der Sequenz des ACE-2 zwischen Menschen und Mäusen konnten die pandemischen Stämme des SARS-CoV-2 keine Mäuse infizieren (Rathnasinghe *et al.*, 2022¹¹⁶). Durch serielle Passagierung des Stammes USA-WA1/2020 in Mäusen konnte dann aber ein angepasster Stamm generiert werden, der Mutationen in den Genen S (N501Y und H655Y), M (T71) und N (S194T) sowie eine Insertion im S-Gen (KLRS) aufwies. Die Mutation N501Y wurde in der Folge auch von anderen Gruppen als Schlüsselmutation zur Adaptation an Mäuse beschrieben. Interessanterweise hat sich die N501Y-Mutation in der RBD des S-Proteins aber auch in vielen SARS-CoV-2 Varianten in der Humanpopulation etabliert, wie beispielsweise B.1.1.7, B.1.351, P.1, oder B.1.1.529. Diese Varianten sind nun in der Lage, Mäuse zu infizieren und benötigen dazu keine Adaptation mehr. Es stellt sich daher die Frage, ob die Mutation tatsächlich eine Adaptation an den murinen ACE2-Rezeptor darstellt oder unabhängig von der Wirtsrezeptorsequenz Vorteile im Infektionszyklus bringt.

Zusammenfassend verdeutlichen diese Beispiele, dass Mutationen bei SARS-CoV-2 nicht ausschließlich aus menschlichen Übertragungsketten hervorgehen, sondern auch das Ergebnis evolutionärer Anpassungsprozesse in Wildtierpopulationen sind. Die Verbindung aus genetischer Vielfalt und anhaltender Viruszirkulation in empfänglichen Tierarten zeigt, dass sich das Virus in der Natur fortlaufend und dynamisch weiterentwickelt. Diese Beobachtungen unterstreichen die Bedeutung einer kontinuierlichen Überwachung natürlicher Virusreservoirs im Sinne des One-Health-Ansatzes, um potenzielle zukünftige Spillover-Ereignisse frühzeitig erkennen und bewerten zu können.

2.5. Pathogenese und Symptomatik (Mensch und Tier)

Sarbecoviren sind hochpathogene Erreger, die schwere bis tödlich verlaufende Atemwegserkrankungen beim Menschen verursachen können (Zaki *et al.*, 2012¹³; Zhong *et al.*, 2003¹¹⁷; Zhou *et al.*, 2020¹⁶). Die Übertragung von SARS-CoV-2 beim Menschen erfolgt im Gegensatz zu SARS-CoV-1 bereits vor dem Auftreten von klinischen Symptomen. Die respiratorische Aufnahme in Form von Tröpfchen oder Aerosolen ist der

¹¹⁶ Rathnasinghe, R., Jangra, S., Ye, C., Cupic, A., Singh, G., Martínez-Romero, C., Mulder, L. C. F., Kehr, T., Yildiz, S., Choi, A., Mena, I., De Vrieze, J., Aslam, S., Stadlbauer, D., Meekins, D. A., McDowell, C., Vu, M. N., Sominsky, L. A., Krammer, F. *et al.* (2022). Characterization of SARS-CoV-2 spike mutations important for infection of mice and escape from human immune sera. *Nature Communications*, 13, 3921.

¹¹⁷ Zhong, N., Zheng, B., Li, Y., Poon, L., Xie, Z., Chan, K., Li, P., Tan, S., Chang, Q., Xie, J., Liu, X., Xu, J., Li, D., Yuen, K., Peiris, J. & Guan, Y. (2003). Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *The Lancet*, 362(9393), 1353–1358.

Hauptübertragungsweg für SARS-CoV-1 und -2 (Van Doremalen *et al.*, 2020¹¹⁸). Die Ausscheidungs- und -dauer bei einer infizierten Person ist sehr unterschiedlich (Alsved *et al.*, 2022¹¹⁹) und hängt von vielen Einflussfaktoren ab. So können Husten, Singen, sowie Schreien einen erheblichen Einfluss auf die Infektionswahrscheinlichkeit von Kontaktpersonen haben (Alsved *et al.*, 2022¹¹⁹). Kurz vor Symptombeginn und bis zu fünf Tage danach erreicht die Virusausscheidung ihr Maximum (Alsved *et al.*, 2022¹¹⁹). Es können aber auch infizierte Personen ohne erkennbare Symptomatik (asymptomatische Erkrankte) das Virus übertragen (Johansson *et al.*, 2021¹²⁰). Neben Aerosolübertragungen scheint auch eine fäkal-orale Übertragung, ebenso wie eine Übertragung durch direkten und indirekten Kontakt möglich (Meyerowitz *et al.*, 2021¹²¹), die schon bei SARS-CoV-1 beobachtet wurde (Yu *et al.*, 2004¹²²). Die Inkubationszeit von SARS-CoV-2 ist abhängig von der Virusvariante und liegt zwischen einem und zwölf Tagen, mit einem Mittelwert von drei Tagen (Galmiche *et al.*, 2023¹²³). Dabei war die Omikron-Variante mit der kürzesten Inkubationszeit assoziiert (Galmiche *et al.*, 2023¹²³; Van Doremalen *et al.*, 2020¹¹⁸). Die Infektionsunterschiede und Ausbreitung von SARS-CoV-2 in den oberen Atemwegen wird mit der Expression von ACE-2 im Drüsenepithel (Becherzellen) und Flimmerepithel der Nase sowie in Lungenepithelzellen erklärt (Barbry *et al.*, 2020¹²⁴). Bei Rauchern wurde zum Beispiel eine geringere Empfänglichkeit beobachtet (Myiara *et al.*, 2020¹²⁵). Auch auf Zellen anderer Organe findet sich eine hohe Dichte an ACE-2-Rezeptoren, wie beispielsweise auf den Enterozyten im Darm, den Endothelzellen in Gefäßen, den Myokardzellen im Herzen (Kardiomyozyten), den Epithelzellen in den Nierentubuli und den Trophoblasten in der Plazenta (Hamming *et al.*, 2004¹²⁶; Hikmet *et al.*,

¹¹⁸ Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E. & Munster, V. J. (2020). Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1564–1567.

¹¹⁹ Alsved, M., Nygren, D., Thuresson, S., Medstrand, P., Fraenkel, C. J. & Löndahl, J. (2022). SARS-CoV-2 in exhaled aerosol particles from COVID-19 cases and its association to household transmission. *Clinical Infectious Diseases*, 75(1), e50–e56.

¹²⁰ Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S (2021). SARS-CoV-2 transmission from people without COVID-19 symptoms. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2035057.

¹²¹ Meyerowitz, E. A., Richterman, A., Gandhi, R. T. & Sax, P. E. (2021). Transmission of SARS-CoV-2: A review of viral, host, and environmental factors. *Annals of Internal Medicine*, 174(1), 69–79.

¹²² Yu, I. T. S., Li, Y., Wong, T. W., Tam, W., Chan, A. T., Lee, J. H. W., Leung, D. Y. C. & Ho, T. (2004).

Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *New England Journal of Medicine*, 350(17), 1731–1739.

¹²³ Galmiche, S., Cortier, T., Charmet, T., Schaeffer, L., Chény, O., von Platen, C., Lévy, A., Martin, S., Omar, F., David, C., Mailles, A., Carrat, F., Cauchemez, S. & Fontanet, A. (2023). SARS-CoV-2 incubation period across variants of concern, individual factors, and circumstances of infection in France: a case series analysis from the ComCor study. *The Lancet Microbe*, 4(6), e409–e417.

¹²⁴ Barbry, P., Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., Talavera-López, C., Maatz, H., Reichart, D., Sampaziotis, F., Worlock, K., Yoshida, M. & Barnes, J. (2020). SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*, 26(5), 681–687.

¹²⁵ Miyara, M., Tubach, F., Pourcher, V., Morelot-Panzini, C., Pernet, J., Haroche, J., Lebbah, S., Morawiec, E., Gorochoy, G. & Amoura, Z. (2020). Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *European Respiratory Journal*, 56(1), 2001585.

¹²⁶ Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. J. & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*, 203(2), 631–637.

2020¹²⁷; Varga *et al.*, 2020¹²⁸; Ziegler *et al.*, 2020¹²⁹). Aufgrund der vorrangigen Übertragung über die Atemwege führt SARS-CoV-2 beim Menschen zu akuten respiratorischen Erkrankungen (Mangalmurti & Hunter, 2020¹³⁰). Die Symptome einer COVID-19-Infektion können dabei sehr unterschiedlich sein, abhängig von der Interaktion des Virus mit ACE-2 als Zielrezeptor (Mangalmurti & Hunter, 2020¹³⁰). In der Regel kommt es beim Menschen zu einer leichten oder asymptomatischen Infektion im Frühstadium, die sich mit unspezifischen, grippeähnlichen Symptomen wie Kopfschmerzen, Husten, Halsschmerzen, Fieber und Luftnot auszeichnet (Guan *et al.*, 2020¹³¹; Treskova-Schwarzbach *et al.*, 2021¹³²). Darüber hinaus zeigt sich häufig ein Geschmacks- und Geruchsverlust (Guan *et al.*, 2020¹³¹), ebenso wie gelegentlich Magen-Darm-Beschwerden, neurologische Symptome, Funktionsstörungen im Nierensystem sowie im Gerinnungssystem, Hautmanifestationen und Herz-Kreislaufsymptome (Guan *et al.*, 2020¹³¹; Treskova-Schwarzbach *et al.*, 2021¹³²). Bei einigen Varianten wurde ein Verlust des Geruchssinns als charakteristisches klinisches Symptom beschrieben (Lechien *et al.*, 2020¹³³). Bei schweren Verläufen kann sich eine interstitielle Pneumonie entwickeln, welche unter Umständen zum Tod führt (Treskova-Schwarzbach *et al.*, 2021¹³²). Ein erhöhtes Risiko haben hier vor allem Personen ab dem 60. Lebensjahr, ebenso wie Personen mit prädisponierten Vorerkrankungen (zum Beispiel chronische Erkrankung der Atmungsorgane oder Diabetes mellitus) oder einem supprimierten Immunsystem (aufgrund einer Vorerkrankung oder medikamentösen Begleitung) (Treskova-Schwarzbach *et al.*, 2021¹³²). Eine besondere Anfälligkeit für schwere Erkrankungen wurde zum Beispiel bei Personen mit einer Nierentransplantation berichtet (Caillard *et al.*, 2020¹³⁴).

Bei Infektionen mit SARS-CoV-2 beim Menschen werden grundsätzlich längere Genesungszeiten beobachtet als bei anderen Infektionskrankheiten der oberen Atemwege

¹²⁷ Hikmet, F., Méar, L., Edvinsson, Å., Micke, P., Uhlén, M. & Lindskog, C. (2020). The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Molecular Systems Biology*, 16(7), e9610.

¹²⁸ Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F. & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417–1418.

¹²⁹ Ziegler, C. G. K., Allon, S. J., Nyquist, S. K., Mbano, I. M., Miao, V. N., Tzouanas, C. N., Cao, Y., Yousif, A. S., Bals, J., Hauser, B. M., Feldman, J., Muus, C., Wadsworth, M. H., Kazer, S. W., Hughes, T. K., Doran, B., Gatter, G. J., Vukovic, M., Taliaferro, F. *et al.* (2020). SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*, 181(5), 1016–1035.e19.

¹³⁰ Mangalmurti, N. & Hunter, C. A. (2020). Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*, 53(1), 19–25.

¹³¹ Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J. & Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720.

¹³² Treskova-Schwarzbach, M., Haas, L., Reda, S., Pilic, A., Borodova, A., Karimi, K., Koch, J., Nygren, T., Scholz, S., Schönfeld, V., Vygen-Bonnet, S., Wichmann, O. & Harder, T. (2021). Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. *BMC Medicine*, 19(1), 212.

¹³³ Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siat, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henríquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., ... Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277, 2251–2261.

¹³⁴ Caillard, S., Anglicheau, D., Maignon, M., Durbach, A., Greze, C., Frimat, L., Thaumat, O., Legris, T., Moal, V., Westeel, P. F., Kamar, N., Gatault, P., Rieu, P., Snaoudj, R., Moulin, B. & French SOT COVID Registry. (2020). An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to COVID-19 in recipients of kidney transplants. *American Journal of Transplantation*, 20(11), 3004–3012.

(Carfi *et al.*, 2020¹³⁵; Nalbandian *et al.*, 2021¹³⁶). Ebenso zeigen sich nach längerer Intensivbehandlung organspezifische Langzeitfolgen (Carfi *et al.*, 2020¹³⁵; Nalbandian *et al.*, 2021¹³⁶). Dabei können Wochen bis Monate nach der akuten Erkrankung neu auftretende Symptome beobachtet werden (Carfi *et al.*, 2020¹³⁵; Nalbandian *et al.*, 2021¹³⁶). Die Folgeerscheinungen sind vielfältig und reichen von Erschöpfung und Unwohlsein über Atemnot eine Funktionsstörung des autonomen vegetativen Nervensystems bis hin zu neurokognitiven Einbußen (Lopez-Leon *et al.*, 2021¹³⁷; Nübel *et al.*, 2022¹³⁸). Bei wiederkehrenden oder neu auftretenden Symptomen, die keinem anderen Ursprung zuzuordnen sind, spricht man ab der vierten Woche nach akuter Infektion von „Long-COVID“ und ab der zwölften Woche von einem Post-COVID-Zustand (Nübel *et al.*, 2022¹³⁸). Die Folgen für die Ökonomie und Gesellschaft können dabei noch immer nicht abgesehen werden (Cutler, 2022¹³⁹).

Die Infektion mit SARS-CoV-2 verläuft bei den meisten Tierarten vermutlich überwiegend asymptomatisch oder subklinisch, weshalb klinische Symptome außerhalb experimenteller Infektionsmodelle bislang nur eingeschränkt dokumentiert sind. Dennoch wurden bei Haustieren wie Katzen und Hunden im Rahmen natürlicher Infektionen vereinzelt milde klinische Symptome beschrieben. Diese umfassen vor allem respiratorische Erscheinungen wie Niesen, Husten oder Nasenausfluss, gelegentlich jedoch auch gastrointestinale Symptome wie Diarrhö oder Erbrechen (Decaro *et al.*, 2021¹⁴⁰). In Einzelfällen wurden zudem neurologische Auffälligkeiten beobachtet, wie Ataxie, die bislang überwiegend in Form von Fallberichten bei natürlich infizierten Katzen dokumentiert sind (Ferasin *et al.*, 2021¹⁴¹; Fernández-Bellon *et al.*, 2021¹⁴²).

Der überwiegende Teil der Kenntnisse zur klinischen Symptomatik von SARS-CoV-2 bei Tieren basiert auf kontrollierten experimentellen Infektionsmodellen. Goldhamster lassen sich besonders gut mit SARS-CoV-2 infizieren und entwickeln Symptome, die dem menschlichen Krankheitsbild ähneln, darunter Gewichtsverlust, Atemnot und eine eingeschränkte

¹³⁵ Carfi, A., Bernabei, R. & Landi, F. (2020). Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603–605.

¹³⁶ Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehwat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A. et al. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27(4), 601–615.

¹³⁷ Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A. & Villapol, S. (2021). More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11, 16144.

¹³⁸ Nübel, J., Sarganas, G., Mikolajewska, A., Gubernath, J., Ducks, D., Heldt, K., Silva de Almeida, M., Hapke, U., Haas, W., Poethko-Müller, C. & Scheidt-Nave, C. (2022). Long COVID – eine Herausforderung für Public Health und Gesundheitsforschung. *Epidemiologisches Bulletin*, 44, 3–9.

¹³⁹ Cutler, D. M. (2022). The economic cost of long COVID. *JAMA*, 328(20), 2030–2031.

¹⁴⁰ Decaro, N., Vaccari, G., Lorusso, A., Lorusso, E., De Sabato, L., Patterson, E. I., Di Bartolo, I., Hughes, G. L., Teodori, L., Desario, C., Colaianni, M. L., Alfano, F., Fusco, G., Fazii, P. & Buonavoglia, C. (2021). SARS-CoV-2 infection in dogs and cats: facts and speculations. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 619207.

¹⁴¹ Ferasin, L., Fritz, M., Ferasin, H., Becquart, P., Corbet, S. & Ar Gouilh, M. (2021). Neurological manifestations of COVID-19 in cats: a case series. *Veterinary Record*, 189(3), e968.

¹⁴² Fernández-Bellon, H., Rodon, J., Fernández-Bernal, A., Fernandez-Sanchez, A., Vela, C., Pérez-Brodón, J., Majó, N. & Segalés, J. (2021). Neuropathological findings in SARS-CoV-2-infected cats. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(4), 2163–2170.

Lungenfunktion (Frère *et al.*, 2022¹⁴³). Zudem konnte gezeigt werden, dass Hamster das Virus effizient auf Artgenossen übertragen können, sowohl durch direkten Kontakt als auch über Aerosole (Frère *et al.*, 2022¹⁴³).

Auch Frettchen und Nerze zeigten in experimentellen Studien überwiegend moderate klinische Symptome, wobei eine effiziente Transmission zwischen Artgenossen beobachtet wurde (Schlottau *et al.*, 2020¹⁴⁴). Im Gegensatz zu Hamstern wurde bei Frettchen eine hohe Viruslast sowohl im oberen Respirationstrakt als auch im Kot nachgewiesen, was auf eine fäkal-orale Ausscheidung hindeutet (Schlottau *et al.*, 2020¹⁴⁴). Diese experimentellen Befunde ergänzen die Beobachtungen aus natürlichen Infektionen, insbesondere bei Nerzen, bei denen es unter Haltungsbedingungen zu klinisch relevanten Erkrankungen, hoher Viruszirkulation und adaptiven Mutationen kam. Die enge Besatzdichte und der wiederholte Tier-Tier-Kontakt begünstigten dabei nicht nur eine effiziente Transmission innerhalb der Population, sondern auch eine beschleunigte virale Evolution, wodurch sich der Nerz als besonders geeigneter Wirt für Anpassungsprozesse von SARS-CoV-2 erwies. Zudem konnte in mehreren Ausbruchsgeschehen eine Rückübertragung auf den Menschen nachgewiesen werden, was die epidemiologische Relevanz dieser Tierart zusätzlich unterstreicht (Hammer *et al.*, 2021¹⁴⁵; Oude Munnink *et al.*, 2021¹⁰⁹).

Darüber hinaus konnte in freilebenden Populationen des Weißwedelhirsches (*Odocoileus virginianus*, Zimmermann, 1780) eine weitverbreitete natürliche Infektion mit SARS-CoV-2 nachgewiesen werden. Obwohl klinische Symptome bei infizierten Tieren in der Regel nicht dokumentiert wurden, belegen serologische und genomische Untersuchungen eine eigenständige Viruszirkulation und Weiterentwicklung innerhalb dieser Wildtierpopulationen (Bevins *et al.*, 2023¹¹⁰; Chandler *et al.*, 2024¹¹¹). Diese Befunde sprechen für die Etablierung eines natürlichen Reservoirs, das langfristig zur Persistenz und evolutionären Diversifikation von SARS-CoV-2 beitragen könnte.

Das vereinzelte Auftreten klinischer Symptome bei SARS-CoV-2-infizierten Tieren erscheint grundsätzlich plausibel, da andere tierpathogene Coronaviren bekanntermaßen vergleichbare Krankheitsbilder hervorrufen können. Gleichwohl ist festzuhalten, dass – abgesehen von Ausbruchsgeschehen bei Nerzen unter Farmbedingungen sowie der weitverbreiteten Infektion

¹⁴³ Frère, J. J., Serafini, R. A., Pryce, K. D., Zazhytska, M., Oishi, K., Golyner, I., Panis, M., Zimering, J., Horiuchi, S., Hoagland, D. A., Møller, R., Ruiz, A., Kodra, A., Overdevest, J. B., Canoll, P. D., Borczuk, A. C., Chandar, V., Bram, Y., Schwartz, R. E. & tenOever, B. R. (2022). SARS-CoV-2 infection in hamsters and humans results in lasting and unique systemic perturbations after recovery. *Science Translational Medicine*, 14(664), eabq3059.

¹⁴⁴ Schlottau, K., Rissmann, M., Graaf, A., Schön, J., Sehl, J., Wylezich, C., Höper, D., Mettenleiter, T. C., Balkema-Buschmann, A., Harder, T., Grund, C., Hoffmann, D., Breithaupt, A. & Beer, M. (2020). SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study. *The Lancet Microbe*, 1(5), e218–e225.

¹⁴⁵ Hammer, A. S., Quaade, M. L., Rasmussen, T. B., Fonager, J., Rasmussen, M., Mundbjerg, K., Lohse, L., Strandbygaard, B., Jørgensen, C. S., Alfaro-Núñez, A., Rosenstjerne, M. W., Boklund, A., Halasa, T., Fomsgaard, A. & Belsham, G. J. (2021). SARS-CoV-2 transmission between mink and humans, Denmark. *Emerging Infectious Diseases*, 27(2), 547–551.

von Weißwedelhirschen in freier Wildbahn – bislang keine epidemische Ausbreitung von SARS-CoV-2 in Tierpopulationen beobachtet wurde.

Zahlreiche Coronaviren verursachen bei ihren jeweiligen tierischen Wirten spezifische, teils schwere Erkrankungen. So führen das Transmissible-Gastroenteritis-Virus (TGEV) und das Porcine Epidemic Diarrhea Virus (PEDV) beim Schwein zu akuten Gastroenteritiden (Vlasova *et al.*, 2020¹⁴⁶). Das Porcine Respiratory Coronavirus (PRCV) ist mit milden Atemwegserkrankungen assoziiert, während das Porcine Hemagglutinating Encephalomyelitis Virus (PHEV) neurologische Veränderungen hervorrufen kann. Beim Rind sind bovine Coronaviren (BCoV) sowohl für respiratorische Erkrankungen als auch für schwere Darminfektionen verantwortlich. Das canine Coronavirus (CCoV) verursacht beim Hund in der Regel mild verlaufende Gastroenteritiden, kann jedoch insbesondere bei Welpen schwere Krankheitsverläufe annehmen (Decaro *et al.*, 2008¹⁴⁷; Mangalmurti & Hunter, 2020¹³⁰). Das feline Coronavirus (FCoV) führt häufig zu asymptomatischen oder milden enteralen Infektionen, kann jedoch nach intrahostaler Mutation in das hochpathogene Virus der feline infektiösen Peritonitis (FIPV) übergehen, dass eine systemische und nahezu immer tödliche Erkrankung auslöst (Brown, 2011¹⁴⁸).

Im Vergleich dazu scheint SARS-CoV-2 bei Tieren nur selten eine klar ausgeprägte, artspezifische Symptomatik hervorzurufen. Erste bestätigte Infektionen bei Tieren traten bereits früh im Verlauf der Pandemie auf. Zeitgleich mit den initialen Nachweisen von SARS-CoV-2 in der menschlichen Bevölkerung wurde in China erstmals eine Infektion eines zuvor virusfreien Haushundes dokumentiert, der in engem Kontakt mit seinem nachweislich an COVID-19 erkrankten Besitzer stand (Sit *et al.*, 2020⁵⁵). Das betroffene Tier zeigte keinerlei klinische Symptome. In der Folge wurden weitere Fälle bei im Haushalt gehaltenen Hunden und Katzen beschrieben, die nachweislich durch ihre Besitzer infiziert worden waren und überwiegend asymptomatische oder nur milde respiratorische Symptome entwickelten (z. B. Garigliani *et al.*, 2020⁵⁶).

Darüber hinaus wurde ein größerer SARS-CoV-2-Ausbruch bei Zootieren in einem Zoo in New York dokumentiert, wobei eine Übertragung durch infiziertes Betreuungspersonal als wahrscheinlich angenommen wurde (Bartlett *et al.*, 2021⁵⁷; Siegrist *et al.*, 2023¹⁴⁹). In den

¹⁴⁶ Vlasova, A. N., Wang, Q., Jung, K., Langel, S. N., Malik, Y. S. & Saif, L. J. (2020). Porcine coronaviruses. In K. Malik, R. Singh & K. Dhama (Eds.), *Livestock Diseases and Management* (pp. 79–110). Springer.

¹⁴⁷ Decaro, N., Campolo, M., Lorusso, A., Desario, C., Mari, V., Colaianni, M. L., Elia, G., Martella, V. & Buonavoglia, C. (2008). Experimental infection of dogs with a novel strain of canine coronavirus causing systemic disease and lymphopenia. *Veterinary Microbiology*, 128(3–4), 253–260.

¹⁴⁸ Brown, M. A. (2011). Genetic determinants of pathogenesis by feline infectious peritonitis virus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 143(3–4), 265–268.

¹⁴⁹ Siegrist, A. A., Richardson, K. L., Ghai, R. R., Pope, B., Yeadon, J., Culp, B., Behravesh, C. B., Liu, L., Brown, J. A. & Boyer, L. V. (2023). Probable Transmission of SARS-CoV-2 from African Lion to Zoo Employees, Indiana, USA, 2021. *Emerging Infectious Diseases*, 29(6), 1102–1108.

darauffolgenden Monaten wurden weltweit weitere SARS-CoV-2-Infektionen bei Zoo-, Nutz- und Wildtieren sowie in Tierkliniken, Auffangstationen und Tierheimen gemeldet.

Aktuelle Daten zum globalen Infektionsgeschehen bei Tieren liegen jedoch nur eingeschränkt vor. Bis März 2025 wurden insgesamt 928 bestätigte SARS-CoV-2-Infektionen in 40 Ländern bei 42 Tierarten erfasst. Diese Daten basieren auf dem SARS-ANI-Dashboard des Complexity Science Hub Vienna in Kooperation mit dem World Animal Health Information System (WAHIS) der World Organisation for Animal Health (WOAH) (SARS-ANI Dashboard⁵⁹, Stand: 13. März 2025). Die nachfolgenden Tabellen geben eine Übersicht über die weltweit gemeldeten SARS-CoV-2-Ereignisse nach Tierarten (Tab. 1) sowie deren geografische Verteilung (Tab. 2).

Tabelle 1: Übersicht der weltweit gemeldeten positiven SARS-CoV-2 Ereignisse bei 42 Tierarten

Tierart	Ereignisse
Amerikanischer Nerz (<i>Neogale vision</i>)	204
Hauskatze (<i>Felis catus</i>)	192
Haushund (<i>Canis lupus familiaris</i>)	180
Weißwedelhirsch (<i>Odocoileus virginianus</i>)	171
Tiger (<i>Panthera tigris</i>)	47
Löwe (<i>Panthera leo</i>)	41
Schnee leopard (<i>Panthera uncia</i>)	9
Gorilla (<i>Gorilla gorilla gorilla</i>)	8
Hausrind (<i>Bos taurus</i>)	7
Frettchen (<i>Mustela putorius furo</i>)	5
Hamster sp. (<i>Cricetinae</i>)	5
Goldhamster (<i>Mesocricetus auratus</i>)	5
Wanderratte (<i>Rattus norvegicus</i>)	5
Maultierhirsch (<i>Odocoileus hemionus</i>)	4
Puma (<i>Puma concolor</i>)	4
Asiatischer Kurzkrallenotter (<i>Aonyx cinerea</i>)	4
Braunborsten-Gürteltier (<i>Chaetophractus villosus</i>)	4
Südamerikanische Nasenbär (<i>Nasua nasua</i>)	3
Europäischer Biber (<i>Castor fiber</i>)	2
Rotfuchs (<i>Vulpes vulpes</i>)	2
Braunkopfklammeraffe (<i>Ateles fusciceps fusciceps</i>)	2
Getüpfelte Hyäne (<i>Crocuta Crocuta</i>)	2

Flusspferd (<i>Hippopotamus amphibius</i>)	2
Hauspferd (<i>Equus caballus</i>)	2
Binturong (<i>Arctictis binturong</i>)	1
Fischkatze (<i>Prionailurus viverrinus</i>)	1
Europäischer Lux (<i>Lynx lynx</i>)	1
Kanadischer Lux (<i>Lynx canadensis</i>)	1
Leopard (<i>Panthera pardus</i>)	1
Rundschwanzseekühe (<i>Trichechidae</i>)	1
Schwarzschwanz-Seidenäffchen (<i>Mico melanurus</i>)	1
Großer Ameisenbär (<i>Myrmecophaga tridactyla</i>)	1
Totenkopffaffen (<i>Saimiri</i>)	1
Mandrill (<i>Mandrillus sphinx</i>)	1
Braune Wollaffe (<i>Lagothrix lagotricha lagotricha</i>)	1
NS (nicht spezifiziert - <i>Mustalidae</i>)	1
Hirschmaus (<i>Peromyscus maniculatus</i>)	1
Opossum (<i>Didelphis</i>)	1
Waschbär (<i>Procyon lotor</i>)	1
Waldmurmeltier (<i>Marmota monax</i>)	1
Florida-Waldkaninchen (<i>Sylvilagus floridanus</i>)	1
Rote Fledermaus (<i>Lasiurus borealis</i>)	1

Tabelle 2: Übersicht der weltweit gemeldeten positiven SARS-CoV-2 Ereignisse bei 42 Tierarten, aufgeschlüsselt nach Kontinent

Tierart	Kontinent			
	Afrika	Amerika	Asien	Europa
Amerikanischer Nerz (<i>Neogale vision</i>)		X		X
Hauskatze (<i>Felis catus</i>)		X	X	X
Haushund (<i>Canis lupus familiaris</i>)		X	X	X
Weißwedelhirsch (<i>Odocoileus virginianus</i>)		X		
Tiger (<i>Panthera tigris</i>)		X	X	X
Löwe (<i>Panthera leo</i>)	X	X	X	X
Schneeleopard (<i>Panthera uncia</i>)		X		
Gorilla (<i>Gorilla gorilla gorilla</i>)		X		X
Hausrind (<i>Bos taurus</i>)				X
Frettchen (<i>Mustela putorius furo</i>)		X		X
Hamster sp. (<i>Cricetinae</i>)			X	

Goldhamster (<i>Mesocricetus auratus</i>)			X	
Wanderratte (<i>Rattus norvegicus</i>)		X		
Maultierhirsch (<i>Odocoileus hemionus</i>)		X		
Puma (<i>Puma concolor</i>)	X	X		
Asiatischer Kurzkrallenotter (<i>Aonyx cinerea</i>)		X		
Braunborsten-Gürteltier (<i>Chaetophractus villosus</i>)		X		
Südamerikanische Nasenbär (<i>Nasua nasua</i>)		X		
Europäischer Biber (<i>Castor fiber</i>)			X	
Rotfuchs (<i>Vulpes vulpes</i>)				X
Braunkopfklammeraffe (<i>Ateles fusciceps fusciceps</i>)		X		
Getüpfelte Hyäne (<i>Crocuta Crocuta</i>)		X		
Flusspferd (<i>Hippopotamus amphibius</i>)				X
Hauspferd (<i>Equus caballus</i>)				X
Binturong (<i>Arctictis binturong</i>)		X		
Fischkatze (<i>Prionailurus viverrinus</i>)		X		
Europäischer Lux (<i>Lynx lynx</i>)				X
Kanadischer Lux (<i>Lynx canadensis</i>)		X		
Leopard (<i>Panthera pardus</i>)				X
Rundschwanzseekühe (<i>Trichechidae</i>)		X		
Schwarzschwanz-Seidenäffchen (<i>Mico melanurus</i>)		X		
Großer Ameisenbär (<i>Myrmecophaga tridactyla</i>)		X		
Totenkopffaffen (<i>Saimiri</i>)		X		
Mandrill (<i>Mandrillus sphinx</i>)		X		
Braune Wollaffe (<i>Lagothrix lagotricha lagotricha</i>)		X		
NS (not specific - <i>Mustelidae</i>)				X
Hirschmaus (<i>Peromyscus maniculatus</i>)		X		
Opossum (<i>Didelphis</i>)		X		
Waschbär (<i>Procyon lotor</i>)		X		
Waldmurmeltier (<i>Marmota monax</i>)		X		
Florida-Waldkaninchen (<i>Sylvilagus floridanus</i>)		X		
Rote Fledermaus (<i>Lasiurus borealis</i>)		X		

2.6. Therapie und Inhibitoren bei SARS-CoV-2 (Mensch und Tier)

Therapeutische Ansätze gegen SARS-CoV-2 lassen sich grundsätzlich in antivirale Inhibitoren, immunmodulierende Therapien sowie supportive Maßnahmen unterteilen. Ziel antiviraler Strategien ist die Hemmung zentraler Schritte der Virusreplikation, während immunmodulierende Therapien vor allem bei schweren Krankheitsverläufen eingesetzt

werden, um eine überschießende Wirtsantwort zu kontrollieren. Supportive Maßnahmen bleiben sowohl beim Menschen als auch bei Tieren ein zentraler Bestandteil der Behandlung (WHO, 2023¹⁵⁰; IDSA, 2024¹⁵¹).

Beim Menschen stehen mehrere spezifische antivirale Wirkstoffe zur Verfügung. Der Proteaseinhibitor Nirmatrelvir (Paxlovid) wird in Kombination mit Ritonavir verabreicht und hemmt die virale Hauptprotease (3CLpro/Mpro). In der randomisierten EPIC-HR-Studie führte eine frühe Behandlung nicht hospitalisierten Hochrisikopatienten zu einer signifikanten Reduktion von Hospitalisierung und Mortalität (Hammond *et al.*, 2022¹⁵²). Remdesivir ist ein nukleosidischer Inhibitor der viralen RNA-abhängigen RNA-Polymerase (RdRp), der die virale RNA-Synthese hemmt und dadurch die Virusreplikation reduziert. Neben der Anwendung bei stationären Patienten konnte auch in der ambulanten Versorgung gezeigt werden, dass eine frühzeitige dreitägige intravenöse Therapie das Fortschreiten zu schweren Verläufen signifikant reduziert (Gottlieb *et al.*, 2022¹⁵³).

Molnupiravir, ein weiteres nukleosidisches Analogon, induziert durch fehlerhafte RNA-Replikation eine letale Mutagenese des Virus. Obwohl klinische Studien einen moderaten Nutzen zeigen, wird Molnupiravir in Leitlinien überwiegend als Alternative empfohlen, wenn andere antivirale Optionen nicht verfügbar oder kontraindiziert sind (Bernal *et al.*, 2022¹⁵⁴; WHO, 2023¹⁵⁰).

Monoklonale Antikörper, die gegen das Spike-Protein gerichtet sind, spielten in frühen Phasen der Pandemie eine wichtige Rolle in der Therapie und Prophylaxe. Durch die rasche Evolution neuer Virusvarianten verloren viele dieser Antikörper jedoch ihre Wirksamkeit, sodass Zulassungen teilweise zurückgezogen wurden. Dies unterstreicht die hohe Variantenabhängigkeit Spike-basierter Therapien im Vergleich zu konservierten Zielstrukturen wie Protease oder Polymerase (FDA, 2024¹⁵⁵; EMA, 2023¹⁵⁶).

¹⁵⁰ World Health Organization (WHO). (2023). Therapeutics and COVID-19: living guideline. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1> [Zugriff am: 13. März 2025].

¹⁵¹ Infectious Diseases Society of America (IDSA). (2024). IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> [Zugriff am: 13. März 2025].

¹⁵² Hammond, J., Leister-Tebbe, H., Gardner, A., Abreu, P., Bao, W., Wisemandle, W., Baniecki, M., Hendrick, V. M., Damle, B., Simón-Campos, A., Pypstra, R. & Rusnak, J. M. (2022). Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 386(15), 1397–1408.

¹⁵³ Gottlieb, R. L., Vaca, C. E., Paredes, R., Mera, J., Webb, B. J., Perez, G., Oguchi, G., Ryan, P., Nielsen, B. U., Brown, M., Hidalgo, A., Sachdeva, Y., Mittal, S., Osiyemi, O., Skarbinski, J., Juneja, K., Hyland, R. H., Osinusi, A., Chen, S. & Camus, G. (2022). Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *New England Journal of Medicine*, 386(4), 305–315.

¹⁵⁴ Bernal, A. J., Gomes da Silva, M. M., Musungaie, D. B., Kovalchuk, E., Gonzalez, A., Delos Reyes, V., Martín-Quirós, A., Caraco, Y., Williams-Diaz, A., Brown, M. L., Du, J., Pedley, A., Assaid, C., Strzki, J., Grobler, J. A., Shamsuddin, H. H., Tipping, R., Wan, H., Paschke, A. et al. (2022). Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *New England Journal of Medicine*, 386(6), 509–520.

¹⁵⁵ U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2024). FDA announces revocation of Emergency Use Authorization for bebtelovimab. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-revocation-emergency-use-authorization-bebtelovimab> [Zugriff am: 13. März 2025].

¹⁵⁶ European Medicines Agency (EMA). (2023). Evusheld (tixagevimab/cilgavimab): withdrawal of marketing authorisation. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/evusheld> [Zugriff am: 13. März 2025].

Bei schweren COVID-19-Verläufen beim Menschen steht neben der antiviralen Therapie die veränderte Immunantwort im Vordergrund. Die Gabe von Dexamethason reduzierte in der RECOVERY-Studie signifikant die Mortalität bei Patienten mit Sauerstoffbedarf oder invasiver Beatmung (RECOVERY Collaborative Group, 2021¹⁵⁷). Ergänzend zeigte der IL-6-Rezeptorantagonist Tocilizumab bei stationären Patienten mit systemischer Entzündung einen zusätzlichen Überlebensvorteil (RECOVERY Collaborative Group, 2021¹⁵⁸). Diese Strategien sind fester Bestandteil aktueller internationaler Leitlinien (IDSA, 2024¹⁵¹).

Im Gegensatz dazu existieren für Tiere bislang keine zugelassenen, spezifischen antiviralen Therapien gegen SARS-CoV-2. Bei Haustieren, Zootieren und Wildtieren beschränkt sich die Behandlung in der Regel auf Unterstützungsmaßnahmen sowie auf Infektionskontrolle im Sinne des One-Health-Ansatzes (CDC, 2023¹⁵⁹; WOA, 2024¹⁶⁰). Klinische Verläufe bei Tieren sind überwiegend mild oder asymptomatisch, sodass eine spezifische antivirale Therapie meist nicht indiziert ist.

Eine Sonderstellung nehmen Nerze in Farmhaltung ein, bei denen es unter natürlichen Bedingungen zu klinisch relevanten Erkrankungen, hoher Viruszirkulation und adaptiven Mutationen kam. In diesen Fällen standen weniger individuelle Therapieansätze als vielmehr populationsbezogene Maßnahmen wie Biosicherheit, Monitoring und Bestandsmanagement im Vordergrund (Hammer *et al.*, 2021¹⁴⁵; Oude Munnink *et al.*, 2021¹⁰⁹).

In zoologischen Einrichtungen wurden bei einzelnen Tierarten, insbesondere Großkatzen, symptomorientierte Behandlungsmaßnahmen beschrieben, jedoch ohne standardisierte antivirale Protokolle (Bartlett *et al.*, 2021⁵⁷; Heniff *et al.*, 2024¹⁶¹).

In der Veterinärmedizin ist die Anwendung von Polymeraseinhibitoren wie GS-441524 oder Remdesivir vor allem aus der Behandlung der feline infektiösen Peritonitis (FIP) bekannt. Diese Therapieansätze beziehen sich jedoch auf das feline Coronavirus (FCoV) und lassen sich nicht direkt auf SARS-CoV-2 übertragen, auch wenn mechanistische Parallelen bestehen (Cook *et al.*, 2022¹⁶²). Eine evidenzbasierte antivirale Therapie von SARS-CoV-2 bei Tieren ist daher derzeit nicht etabliert.

¹⁵⁷ RECOVERY Collaborative Group. (2021). Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 693–704.

¹⁵⁸ RECOVERY Collaborative Group. (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, 397(10285), 1637–1645.

¹⁵⁹ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2023). One Health toolkit for health officials managing animals with SARS-CoV-2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/animals/toolkit.html> [Zugriff am: 13. März 2025].

¹⁶⁰ World Organisation for Animal Health (WOAH). (2024). SARS-CoV-2 in animals. <https://www.woah.org/en/disease/sars-cov-2/> [Zugriff am: 13. März 2025].

¹⁶¹ Heniff, A. C., McAloose, D., Crook, E. & Harrison, T. M. (2024). SARS-CoV-2 morbidity, treatment interventions, and vaccination practices in tigers (*Panthera tigris* ssp) in North American zoos. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 262(7), 1–7.

¹⁶² Cook, S., Wittenburg, L., Yan, V. C., Theil, J. H., Castillo, D., Reagan, K. L., Williams, S., Pham, C. D., Li, C., Muller, F. L. & Murphy, B. G. (2022). An Optimized Bioassay for Screening Combined Anticoronaviral Compounds for Efficacy against Feline Infectious Peritonitis Virus with Pharmacokinetic Analyses of GS-441524, Remdesivir, and Molnupiravir in Cats. *Viruses*, 14(11), 2429.

Insgesamt zeigt sich, dass therapeutische Strategien beim Menschen deutlich weiterentwickelt sind als bei Tieren. Vor dem Hintergrund tierischer Reservoirbildung und möglicher Rückübertragungen gewinnt die Entwicklung breit wirksamer, variantenrobuster Inhibitoren sowie eine kontinuierliche Überwachung therapeutischer Wirksamkeit im Sinne des One-Health-Ansatzes zunehmend an Bedeutung (Bevins *et al.*, 2023¹¹⁰; WHO, 2023¹⁵⁰).

2.7. Molekularbiologische Nachweismethoden (Mensch und Tier)

Die Detektion einer SARS-CoV-2-Infektion beruht vor allem auf dem direkten Erregernachweis durch Nukleinsäure-Detektion, bei der verschiedene, spezifische Zielgensequenzen (E, N, Orf, M, S und RdRp) genutzt werden können, für die unterschiedliche RT-PCR-Protokolle zur Verfügung stehen (Corman *et al.*, 2020¹⁶³). Die Probenentnahme bei Verdacht auf eine mögliche COVID-19-Infektion erfolgt über einen nasopharyngealen Abstrich (Guo W-L. *et al.*, 2020¹⁶⁴). Alternativ sind auch oropharyngeale Rachenabstriche möglich (Wölfel *et al.*, 2020¹⁶⁵). Eine Kombination beider Regionen erhöht die Sensitivität der Ergebnisse (Tsang *et al.*, 2021¹⁶⁶) auf 94–96 % (Tu *et al.*, 2020¹⁶⁷). Alternativ können auch Speichel bzw. Speicheltupfer-Proben für den SARS-CoV-2-Nachweis verwendet werden, deren klinisch-diagnostische Sensitivität in verschiedenen Studien untersucht wurde (Chen J. *et al.*, 2020¹⁶⁸; Huber *et al.*, 2021¹⁶⁹), ebenso wie bei Rachenspülproben (Guo W. *et al.*, 2020¹⁶⁴). Die Abstriche erfolgen mittels eines trockenen Tupfers, der anschließend in ein geeignetes Transportmedium überführt wird (Rogers *et al.*, 2020¹⁷⁰). Dieses stabilisiert die virale RNA über mehrere Tage hinweg bei unterschiedlichen Lagerungsbedingungen (Raumtemperatur, +4 °C oder –20 °C) und ermöglicht so eine zuverlässige molekularbiologische Analyse (Rogers *et al.*, 2020¹⁷⁰). Zur weiteren Diagnostik wird die virale RNA aus der Probe isoliert, mittels reverser Transkriptase

¹⁶³ Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K. W., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Schmidt, M. L., Mulders, D. G. J. C., Haagmans, B. L., van der Veer, B., van den Brink, S., Wijsman, L., Goderski, G., Romette, J. L., Ellis, J., Zambon, M. *et al.* (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 25(3), 2000045.

¹⁶⁴ Guo, W.-L., Jiang, Q., Ye, F., Li, S.-Q., Hong, C., Chen, L.-Y. & Li, S.-Y. (2020). Effect of throat washings on detection of 2019 novel coronavirus. *Clinical Infectious Diseases*, 71(8), 1980–1981.

¹⁶⁵ Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C. & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465–469.

¹⁶⁶ Tsang, N. N. Y., So, H. C., Ng, K. Y., Cowling, B. J., Leung, G. M. & Ip, D. K. M. (2021). Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(9), 1233–1245.

¹⁶⁷ Tu, Y. P., Jennings, R., Hart, B., Cangelosi, G. A., Wood, R. C., Wehber, K., Verma, P., Vojta, D. & Berke, E. M. (2020). Swabs collected by patients or health care workers for SARS-CoV-2 testing. *New England Journal of Medicine*, 383(5), 494–496.

¹⁶⁸ Chen, J. H. K., Yip, C. C. Y., Poon, R. W. S., Chan, K. H., Cheng, V. C. C., Hung, I. F. N., Chan, J. F. W., Yuen, K. Y. & To, K. W. (2020). Evaluating the use of posterior oropharyngeal saliva in a point-of-care assay for the detection of SARS-CoV-2. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 1356–1359.

¹⁶⁹ Huber, M., Schreiber, P. W., Scheier, T., Audigé, A., Buonamano, R., Rudiger, A., Braun, D. L., Eich, G., Keller, D. I., Hasse, B., Böni, J., Berger, C., Günthard, H. F., Manrique, A. & Trkola, A. (2021). High efficacy of saliva in detecting SARS-CoV-2 by RT-PCR in adults and children. *Microorganisms*, 9(3), 642.

¹⁷⁰ Rogers, A. A., Baumann, R. E., Borillo, G. A., Kagan, R. M., Batterman, H. J., Galdzicka, M. M. & Marlowe, E. M. (2020). Evaluation of transport media for SARS-CoV-2 molecular detection. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(8), e00708-20.

in komplementäre DNA (cDNA) umgeschrieben und anschließend durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert. Der Nachweis erfolgt über fluoreszenzbasierte Echtzeit-PCR-Systeme oder andere Detektionsverfahren. Bereits ab Mitte 2020 standen kommerzielle RT-PCR-Kits für den Nachweis des neuen Sarbecovirus SARS-CoV-2 zur Verfügung. Aufgrund ihrer hohen analytischen Sensitivität und Spezifität gelten RT-PCR-basierte Verfahren bis heute als Goldstandard der SARS-CoV-2-Diagnostik (Corman *et al.*, 2020¹⁶³; WHO, 2023¹⁵⁰).

Neben der RT-PCR kamen während der COVID-19-Pandemie auch Antigen-Schnelltests zum Einsatz, die einen direkten Erregernachweis durch den Nachweis viraler Proteine, meist des Nukleokapsidproteins, aus Nasen- oder Nasen-Rachen-Abstrichen ermöglichen. Diese Tests zeichnen sich durch eine schnelle Verfügbarkeit der Ergebnisse und eine einfache Anwendung aus, weisen jedoch im Vergleich zur RT-PCR eine geringere Sensitivität auf, insbesondere bei niedriger Viruslast oder asymptomatischen Infektionen (Dinnes *et al.*, 2021¹⁷¹; Mina *et al.*, 2020¹⁷²). Antigen-Schnelltests spielten dennoch eine zentrale Rolle in der Pandemiekontrolle, da sie infektiöse Personen mit hoher Viruslast zuverlässig identifizieren können und insbesondere für Screening- und Teststrategien im öffentlichen Raum geeignet waren (Mina *et al.*, 2020¹⁷²; WHO, 2023¹⁵⁰).

Die SARS-CoV-2-spezifische Antikörperantwort kann hingegen in indirekten serologischen Nachweisverfahren genutzt werden. Aufgrund der breiten Durchimpfung der Bevölkerung, der hohen Prävalenz natürlicher Infektionen sowie der Möglichkeit unspezifischer Kreuzreaktionen mit anderen humanen Coronaviren findet der Antikörpernachweis jedoch keinen routinemäßigen Einsatz in der Akutdiagnostik von SARS-CoV-2-Infektionen. Serologische Tests eignen sich vielmehr zur retrospektiven Erfassung von Infektionen, zur Abschätzung der Immunantwort oder für epidemiologische Fragestellungen.

Verschiedene serologische Testsysteme, darunter Virusneutralisationstests, Enzyme-linked Immunosorbent Assays (ELISA) sowie Chemilumineszenz-Immunoassays (CLIA), wurden etabliert. Diese Verfahren ermöglichen in der Regel einen zuverlässigen Nachweis einer Serokonversion ab etwa der zweiten Woche nach Symptombeginn (Wölfel *et al.*, 2020¹⁶⁵). Hinsichtlich Sensitivität und Spezifität bestehen jedoch erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Testsystemen, die unter anderem vom verwendeten Antigen (z. B. Spike- oder Nukleokapsidprotein) und vom Testformat abhängen (Krüttgen *et al.*, 2021¹⁷³).

¹⁷¹ Dinnes, J., Deeks, J. J., Berhane, S., Taylor, M., Adriano, A., Davenport, C., Dittrich, S., Emperador, D., Takwoingi, Y., Cunningham, J., Beese, S., Dretzke, J., Ferrante di Ruffano, L., Harris, I. M., Price, M. J., Taylor-Phillips, S., Hooft, L., Leeflang, M. M. G., Spijker, R. & Van den Bruel, A. (2021). Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD013705.

¹⁷² Mina, M. J., Parker, R. & Larremore, D. B. (2020). Rethinking Covid-19 test sensitivity — A strategy for containment. *New England Journal of Medicine*, 383(22), e120.

¹⁷³ Krüttgen, A., Cornelissen, C. G., Dreher, M., Hornef, M. W., Imöhl, M. & Kleines, M. (2021). Comparison of four new commercial serologic assays for determination of SARS-CoV-2 IgG. *Journal of Clinical Virology*, 128, 104394.

Antikörper-Schnelltests auf Basis von Lateral-Flow-Assays waren ab Herbst 2020 kommerziell verfügbar, zeigten jedoch eine insgesamt geringere diagnostische Leistungsfähigkeit und wurden daher im klinischen Alltag nur eingeschränkt eingesetzt (Dinnes *et al.*, 2021¹⁷¹).

2.8. Eigene Untersuchungen

SARS-CoV-2-Infektionen konnten in unterschiedlichen Tierarten nachgewiesen werden und es besteht die Möglichkeit wechselseitiger Infektionen. Durch die pandemische Virusverbreitung besteht die Gefahr einer Virusreservoirbildung in Haus- und Nutztieren, die negative Folgen für Tiere aber auch im Sinne einer Spillback-Infektion für den Menschen haben könnte. Aufgrund der hohen Bevölkerungsdichte und des intensiven Kontaktes mit Haus- und Nutztieren sollte diese Fragestellung näher untersucht werden. Auch eine anthroponozoonotische Ausbreitung über Wildtiere ist in Betracht zu ziehen. Ziel dieser Studie war es daher, Tierpopulationen in Deutschland auf SARS-CoV-2-Infektionen zu untersuchen. Die Studie wurde in der Anfangsphase der Pandemie 2020 gestartet und in Gebieten mit einer hohen Infektionszahl unter der Bevölkerung durchgeführt. Da keine Infektionen bei den beprobten Tieren nachgewiesen werden konnten, wird im Folgenden die Methodik beschrieben und die negativen Ergebnisse dargestellt.

3. Material, Methoden und Ergebnisse

3.1. Diagnostische Proben

Zur Untersuchung möglicher SARS-Infektionen und der möglichen Entstehung von Virusreservoirs unter Haustieren, die in engem Kontakt zum Menschen standen, wurde ein RT-qPCR-Nachweisverfahren etabliert. Im Testverfahren wurde gereinigte RNA mit der dazugehörigen Isolationskontrolle und den Positiv- und Negativkontrollen aus einem Kit-System verwendet. Eine besondere Bedeutung kam der Probenakquise und dem -versand zu, da auch geringe RNA-Mengen detektiert und mögliche Versandschäden an den Proben vermieden werden sollten. Dazu wurden spezielle Cryo-Boxen¹⁷⁴ (81 Plätze) aus Pappmaschee verwendet, die mit 1,5 ml Tubes¹⁷⁵ (Safe Lock, PP, 1,5 ml, farblos, PCR clean) ausgestattet waren. Zum Schutz der RNA wurde jeweils mit 1 ml Schutzlösung¹⁷⁶ (RNAlater® Solution, RNA Stabilization Solution) vorgelegt. Dokumente zur Transport-Identifikation (Abb. 3) und ein Probeentnahmeplan (Abb. 4) mit Hinweisen für die Probennahme wurden zusammengestellt und mit den Boxen an die Probennehmer versendet.

Transportbox Nr.					
Ort der Entnahme inklusive Anschrift					
Fortlaufende Nr.	Tierart/Sepezies	Alter des Tieres	Herkunft/ Fundort des Tieres	Besitzer ja/nein	Weitere Tiere im Bestand?
1					
2					
...					
Wenn ja, welche/ wieviele?	männlich/ weiblich	Datum/ Uhrzeit der Probenentnahme	Symptome?	PCR durchgeführt am	

Abbildung 3: Transport-ID: Datenerhebung zur Identifikation der einzelnen zu untersuchenden Proben in der Transportbox

¹⁷⁴ Carl Roth GmbH + Co. KG. (o. J.). Firmenanschrift: Schoemperlenstraße 3–5, 76185 Karlsruhe, Deutschland.

¹⁷⁵ Eppendorf SE. (o. J.). Firmenanschrift: Barkhausenweg 1, 22339 Hamburg, Deutschland.

¹⁷⁶ Sigma-Aldrich Chemie GmbH. (o. J.). Firmenanschrift: Kappelweg 1, 91625 Schnelldorf, Deutschland.

	Probenentnahme Lebendes, sowie totes/gefrorenes Material, wie folgt beproben: 1x Abstrich pro Tier von Schleimhautoberfläche von (in der Reihenfolge) Rachen, Gaumensegel, Nase, Kloake/Rektum Achtung: Tupferspitze nur mit Schleimhautoberfläche des jeweiligen Tieres berühren! Bitte beachten: Tragen von Handschuhen, Mundschutz und Schutzkleidung bei Beprobung!
Lagerung 	Tupfer mit einer Schere ca. 1 cm unter dem Tupfer am Metallstab abschneiden und in ein von mir vorbereitetes 1,5 ml Safe-Lock Eppendorf Reaktionsgefäß (Achtung! Enthält Flüssigkeit) überführen, fest verschließen und sofort bei + 4 °C in vorbereiteter Box nach der Reihenfolge, lagern Beigefügte Exzelltablette bitte ausfüllen Ist die Box voll? Dann bitte unverzüglich Kontakt zu mir aufnehmen und Versand vorbereiten Reaktionsgefäße aufgebraucht? Bitte Bescheid geben, ich werde umgehend eine neue Box fertig bestücken. Fragen oder Unklarheiten? Ich stehe jederzeit zur Verfügung Vielen Dank für eure Hilfe!
Stand 03.04.2020 Ansprechpartnerin Marie-Christin Apfel, Telefon: XXX	

Abbildung 4: Probenentnahmeplan

Zwischen April 2020 und April 2021 wurden Haus- und Wildtiere in Regionen mit einer hohen Inzidenz menschlicher SARS-CoV-2-Patienten nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI)¹⁷⁷ gesammelt. Folgende Kooperationspartner sendeten im Rahmen von Kooperationen Proben für die Studie ein:

1. Aus dem Arbeitskreis Wildbiologie e.V. (AKW) (Justus-Liebig-Universität Gießen, Hessen, Deutschland) wurden durch Mitarbeiter Proben im Rahmen von Wildtierforschungsprojekten und aus Jagdgebieten gewonnen. Dabei konnten Proben von europäischen Wildkatzen¹⁷⁸ (*Felis silvestris*) (Hörre, Hessen), Wildschweinen (*Sus scrofa*) (Frankenberg, Oberaula, Schwarzenborn, Hessen) und Gartenschläfern (*Eliomys quercinus*) (Rheinlandpfalz) entnommen und eingesandt werden.
2. Aus der Wildtierstation Hünfelden e.V. als Wildtier-Rehabilitationszentren und dem Tierschutzverein (Tierheim) für den Kreis Heinsberg e.V. (Nordrhein-Westfalen (NRW), Deutschland) wurden durch die Mitarbeiter Proben von Waschbären (*Procyon lotor*), Rotfüchsen (*Vulpes vulpes*), einem Dachs (*Meles meles*), Eichhörnchen (*Sciurus vulgaris*), Europäische Igel (*Erinaceus europaeus*) und Marderarten (*Mustelidae*) entnommen.

¹⁷⁷ Robert Koch-Institut (RKI). (o. J.). Nordufer 20, 13353 Berlin, Deutschland. <https://www.rki.de/>

¹⁷⁸ AKW. Phylogenetische und genetische Analyse der untersuchten Wildkatzen; Bestätigung als Europäische Wildkatzen (*Felis silvestris*).

3. Von der Kleintierpraxis Dr. med. vet. Klaus Renner Heinsberg (Kreis Heinsberg, Nordrhein-Westfalen (NRW), Deutschland) wurden durch die Mitarbeiter Proben von Hauskatzen (*Felis catus*) gesammelt. Dabei wurden freilaufende, im Haushalt lebende sowie verwilderte Katzen beprobt.

Gleichzeitig erfolgten eigenständige Probenentnahmen an der Tierklinik (Klinik für Vögel, Reptilien, Amphibien und Fische der Justus-Liebig-Universität Gießen, Hessen, Deutschland) im Rahmen dieser Studie. Diese Proben stammten von Ziervögeln, Hühnern (*Gallus gallus domesticus*), freilebenden Wildvögeln und Reptilien. Die Probenentnahme wurde innerhalb der Routinediagnostik durchgeführt. Insgesamt wurden 514 Abstriche aus Maul-Rachen und Rektum (bei Säugetieren) und 206 Abstriche aus Choane und Kloake (bei Vögeln und Reptilien) entnommen.

3.2. Diagnostischer Assay (RT-qPCR)

Vor Durchführung der PCR wurde die RNA aus den Proben nach Herstellerprotokoll des „RNeasy mini, animal tissues and cells, large samples“ Kits von QIAGEN¹⁷⁹ extrahiert. Bis zur weiteren Bearbeitung wurde die so extrahierte RNA bei -80 °C in der Tiefkühltruhe gelagert. Eine PCR bestimmt als „Endpunktassay“ die Präsenz einer DNA-Matrize (DNA = Deoxyribonucleic acid) in der Reaktion und ist daher als qualitatives Assay zu betrachten, das eine sehr hohe Sensitivität und Spezifität aufweist. Bei einer RT-qPCR wird zuerst aus RNA mittels der reversen Transkriptase eine cDNA (complementary DNA) synthetisiert. Eine zusätzliche Quantifizierung der DNA-Synthese erfolgt im Assay in jedem Zyklus mittels Fluoreszenzfarbstoffen oder der Aktivierung einer fluoreszierenden Sonde, die dann die Spezifität des Assays noch steigern kann. Wenn geeignete Standard-Verdünnungsreihen einer quantifizierten Probe im Assay mitgeführt werden, kann anhand des Vergleiches mit diesen Standardkurven die DNA-Matrizenmenge anderer Proben berechnet werden (Schmittgen *et al.*, 2000¹⁸⁰). Dabei wird für jede Probe ein Ct-Wert (Ct = Cycle threshold) bestimmt, der den Zyklus angibt, an dem die Fluoreszenz der Probe erstmals die Hintergrundfluoreszenz überstiegen hat. Je mehr Zyklen benötigt werden, umso weniger DNA war in der zu untersuchenden Probe (hoher Ct-Wert) und je weniger Zyklen benötigt werden, umso mehr DNA war in der Probe (niedriger Ct-Wert). Im direkten Vergleich mit der

¹⁷⁹ QIAGEN GmbH. (o. J.). Firmenanschrift: QIAGEN Straße 1, 40724 Hilden, Deutschland.

¹⁸⁰ Schmittgen, T. D., Zakrajsek, B. A., Mills, A. G., Gorn, V., Singer, M. J. & Reed, M. W. (2000). Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction to study mRNA decay: Comparison of endpoint and real-time methods. *Analytical Biochemistry*, 285(2), 194–204.

Amplifikation einer bereits quantifizierten Probe und deren Verdünnungen kann so die Menge an cDNA in diagnostischen Proben berechnet werden.

In dieser Studie wurde das Kylt® SARS-CoV-2 Screening RTU Kit¹⁸¹ (Artikelnummer 31463 (100 reactions), Registrationsnummer DE/CA11/922-4306, 98/79/EC) und Kylt® SARS-CoV-2 Confirmation RTU¹⁸¹ (Artikelnummer 31465 (100 reactions), Registrationsnummer DE/CA11/922-4307, 98/79/EC) verwendet. Das Testsystem erlaubte eine Detektion von 21 humanpathogenen Betacoronaviren, die nicht zur Linie B der Sarbecoviren gehören, sowie von 92 verfügbaren SARS-CoV-2-Isolaten.

Bei dieser Duplex RT-qPCR wurden die Proben mit den spezifischen Primerpaaren, die mit den Zielgenen RdRp und S der Sarbecoviren hybridisieren, sowie mit einer internen Extraktionskontrolle (β -Aktin-Gen) in einem gemeinsamen Reaktionsansatz zeitgleich erst revers transkribiert und dann in der qPCR amplifiziert (Corman *et al.*, 2020¹⁶³). Dabei wurden die fluoreszierenden Sonden mit den Farbstoffen FAM und HEX (Emission von 520 und 550 nm) separat detektiert und im Thermocycler¹⁷⁹ gemessen. Dabei detektiert das Kylt® SARS-CoV-2 Screening RTU Kit¹⁸¹ zunächst in der Probe das Vorhandensein von Sarbecoviren. Bei positivem Befund werden die Proben mit dem Kylt® SARS-CoV-2 Confirmation RTU Kit¹⁸¹ anschließend auf SARS-CoV-2 mittels qPCR untersucht. Während der Probenbearbeitung wurde stets eine Isolationskontrolle (IK) mitgeführt und aufgearbeitet, um mögliche Kontaminationen bei der Extraktion auszuschließen. Darüber hinaus diente eine Positivkontrolle (PK) und eine Negativkontrolle (NK) im Kit zur Überprüfung des Testverfahrens.

Je 4 μ l der isolierten RNA der Proben und der dazugehörigen Isolationskontrollen (IK) sowie jeweils eine Negativ-(NK) und Positivkontrolle (PK) aus dem Kit wurden nach dem Herstellerprotokoll des Kylt® SARS-CoV-2 Screening RTU Kit¹⁸¹ mit je 16 μ l MasterMix¹⁸¹ gemischt und in einem Rotor-Gene Q¹⁷⁹ transkribiert, vervielfältigt und gemessen.

Thermocycler-Programm:

Schritt	Beschreibung	Temperatur	Dauer	
1	Reverse Transkription	50 °C	10 min	
2	Aktivierung Polymerase	95 °C	1 min	
3	Denaturierung	95 °C	10 sek	} 42 Zyklen
4	Annealing und Extension	60 °C	1 min	
5	Fluoreszenzmessung	Kanäle FAM und HEX		

¹⁸¹ AniCon Labor GmbH. (o. J.). Firmenanschrift: Mühlenstraße 13, 49685 Höltinghausen, Deutschland.

Zum Nachweis SARS-CoV-2-spezifischer Nukleinsäuren wurde das Herstellerprotokoll mit dem Primerpaar 26269–26381 und der dazugehörigen Sonde verwendet. „Vorwärtsprimer: E_Sarbeco_F1: 5'—ACA GGT ACG TTA ATA GTT AAT AGC GT-3', Rückwärtsprimer: E_Sarbeco_R2: 5'-ATA TTG CAG CAG TAC GCA CAC A-3', Sonde: E_Sarbeco_P1: 5'-FAM-ACA CTA GCC ATC CTT ACT GCG CTT CG-BBQ-3'" (Corman *et al.*, 2020¹⁶³). Zur internen Kontrolle ist im MasterMix des Kylt® SARS-CoV-2 Screening RTU Kit¹⁸¹ das ubiquitär vorkommende Gen β -Aktin bereits integriert. Die in diesem Zusammenhang verwendeten Primer und Sonden werden von Toussaint *et al.* (2007)¹⁸² entsprechend ihrer Sequenzlokalisierung wie folgt beschrieben: „(AY141970) ACT-1005-F 5'-CAG CAC AAT GAA GAT CAA GAT CAT C-3' 1005 - 1029 ACT-1135-R 5'-CGG ACT CAT CGT ACT CCT GCT T-3' 1114 - 1135 ACT-1081-HEX 5'-HEX-TCG CTG TCC ACC TTC CAG CAG ATG T-BHQ1-3' 1081 – 1105.“

Die Ergebnisse des RT-qPCR-Tests von Kylt® sind nur aussagekräftig, wenn die Fluoreszenzkurven von FAM- und HEX bei der Negativkontrolle einen Ct-Wert von ≤ 35 und bei der Positivkontrolle einen Ct-Wert zwischen >15 und ≤ 35 aufweisen. Die RNA-Isolationskontrollen sollten in den entsprechenden FAM- und HEX-Kurven als DNA-Matrizenfreie Proben einen Ct-Wert >35 aufweisen. Sämtliche in dieser Arbeit gewonnenen Proben wurden negativ auf RNA von SARS-CoV-2 getestet, während die Positivkontrollen niedrige Ct-Werte aufwiesen und der RNA-Isolationserfolg durch die interne β -Aktin-RT-qPCR bestätigt wurde.

3.3. Ergebnisse

Insgesamt wurden 720 tierische Proben von 63 unterschiedlichen Tierarten aus der Klasse der Wild-, Nutz- und Haustiere entnommen und auf das Vorhandensein von SARS-CoV-2 mittels RT-qPCR-Verfahren untersucht. Darunter befanden sich 20 Reptilien, wie 5 Abgotteschlangen (*Boa constrictor*), 5 Kornnattern (*Pantherophis guttatus*), 3 Griechische Landschildkröten (*Testudo hermanni*), 2 Wasserschildkröten (*Testudinata*), 5 Bartagamen (*Pogona*), 206 Vögel, wie 175 Ziervögel, 13 Hühner (*Gallus domesticus*), 18 Wildvögel), 352 Katzen, wie 125 europäische Wildkatzen (*Felis silvestris*), 34 freilaufende Hauskatzen (*Felis catus*) als Haustiere gehalten und 64 Hauskatzen in Haushaltung, 129 verwilderte Katzen und 142 Wildtiere, wie 16 Waschbären (*Procyon lotor*), 58 Wildschweine (*Sus scrofa*), 27 Rotfüchse (*Vulpes vulpes*), 21 Gartenschläfer (*Eliomys quercinus*), 1 Dachs (*Meles meles*),

¹⁸² Toussaint, J. F., Sailleau, C., Bréard, E., Zientara, S. & De Clercq, K. (2007). Bluetongue virus detection by two real-time RT-qPCRs targeting two different genomic segments. *Journal of Virological Methods*, 140(1–2), 115–123.

6 Eichhörnchen (*Sciurus vulgaris*), 6 Europäische Igel (*Erinaceus europaeus*) und 7 Marderarten (*Mustelidae*).

Nachfolgend werden die Ergebnisse tabellarisch aufgelistet (Tabelle 4-8), mit separater Darstellung der Vögel, mit den Tiergruppen „Ziervögel“, „Wildvögel“ und „Geflügel“, der Reptilien, Katzen (Hauskatzen, Freigänger, verwilderte Katzen) sowie Wildtieren.

Die Gesamttieranzahl an getesteten Vögeln betrug 206. Die meisten Analysen wurden an Wellensittichen (n = 45), Nymphensittichen (n = 32), Ziegensittichen (n = 12) und am Haushuhn (n = 13) durchgeführt. Von 18 Tieren konnte nur jeweils eine Probe gesammelt werden. Nachfolgend die tabellarische Auflistung (Tab. 3, 4, 5, 6, 7 und 8) der Probenzahl mit jeweiligen PCR-Ergebnis in Bezug auf die zu untersuchende Tierart.

Tabelle 3: Tab. Übersicht der Probenzahl und jeweiliges PCR-Ergebnis von Ziervögeln

Tiergruppe	Gesamt	Probenanzahl (n)	Tierart	PCR
Ziervögel	175	45	Wellensittich (<i>Melopsittacus undulatus</i>)	negativ
		1	Bergsittich (<i>Polytelis anthopeplus</i>)	negativ
		1	Singsittich (<i>Psephotus haematonotus</i>)	negativ
		2	Mönchsittich (<i>Myiopsitta monachus</i>)	negativ
		3	Sonnensittich (<i>Aratinga solstitialis</i>)	negativ
		12	Ziegensittich (<i>Cyanoramphus novaezelandiae</i>)	negativ
		1	Schönsittich (<i>Neophema pulchella</i>)	negativ
		3	Alexandersittich (<i>Psittacula eupatria</i>)	negativ
		1	Halsbandsittich (<i>Psittacula krameri</i>)	negativ
		4	Katharinsittich (<i>Bolborhynchus lineola</i>)	negativ
		1	Glanzsittich (<i>Neophema splendida</i>)	negativ
		9	Kanarienvogel (<i>Serinus canaria forma domestica</i>)	negativ
		32	Nymphensittich (<i>Nymphicus hollandicus</i>)	negativ
		3	Rosenköpfchen (<i>Agapornis roseicollis</i>)	negativ
		1	Pirsichköpfchen (<i>Agapornis fischeri</i>)	negativ
		6	Rußköpfchen (<i>Psittacus swindernianus</i>)	negativ
		1	Rosellasittich (<i>Platycercus eximius</i>)	negativ
		3	Zebrafinken (<i>Taeniopygia guttata</i>)	negativ
		2	Goldamadine (<i>Chloebia gouldiae</i>)	negativ
		2	Weißhaubenkakadu (<i>Cacatua alba</i>)	negativ
		3	Gelbhaubenkakadu (<i>Cacatua galerita</i>)	negativ

2	Grünschenkel-Rostkappenpapagei (<i>Pionites leucogaster</i>)	negativ
3	Edelpapagei (<i>Eclectus roratus</i>)	negativ
3	Graupapagei (<i>Psittacus erithacus</i>)	negativ
2	Senegalpapagei (<i>Poicephalus senegalus</i>)	negativ
9	Blaustirnamazon (<i>Amazona aestiva</i>)	negativ
3	Gelbscheitelamazon (<i>Amazona ochrocephala</i>)	negativ
5	Venezualeamazon (<i>Amazona amazonica</i>)	negativ
1	Grünflügelara (<i>Ara chloropterus</i>)	negativ
2	Gelbbrustara (<i>Ara ararauna</i>)	negativ
5	Hyainthara (<i>Anodorhynchus hyacinthinus</i>)	negativ
1	Blaustirn-Zwergara (<i>Diopsittaca nobilis</i>)	negativ
3	Blauer Pfau (<i>Pavo cristatus</i>)	negativ
2	Kea (<i>Nestor notabilis</i>)	negativ
3	Lori (<i>Loriini</i>)	negativ

Tabelle 4: Tab. Übersicht der Probenzahl und jeweiliges PCR-Ergebnis von Wildvögeln

Tiergruppe	Gesamt	Probenanzahl (n)	Tierart	PCR
Wildvögel	18	3	Rabenkrähe (<i>Corvus corone</i>)	negativ
		4	Taube (<i>Columbidae</i>)	negativ
		1	Blaumeise (<i>Cyanistes caeruleus</i>)	negativ
		1	Kapuzenzeisig (<i>Spinus cucullatus</i>)	negativ
		1	Gimpel (<i>Pyrrhula pyrrhula</i>)	negativ
		1	Japanisches Mövchen (<i>Lonchura striata domestica</i>)	negativ
		1	Steppenadler (<i>Aquila nipalensis</i>)	negativ
		1	Wüstenfalke (<i>Falco peregrinus</i>)	negativ
		1	Uhu (<i>Bubo bubo</i>)	negativ
		1	Weißkopfseeadler (<i>Haliaeetus leucocephalus</i>)	negativ
		1	Gaukler (<i>Terathopius ecaudatus</i>)	negativ
		2	Habichtskautz (<i>Strix uralensis</i>)	negativ

Tabelle 5: Tab. Übersicht Auflistung der Probenzahl und jeweiliges PCR-Ergebnis von Geflügel

Tiergruppe	Gesamt	Probenanzahl (n)	Tierart	PCR
Geflügel	13	13	Haushuhn (<i>Gallus gallus dom.</i>)	negativ

Tabelle 6: Tab. Übersicht der Probenzahl und jeweiliges PCR-Ergebnis von Reptilien

Tiergruppe	Gesamt	Probenzahl (n)	Tierart	PCR
Reptilien	20	5	Abgotteschlangen (<i>Boa constrictor</i>)	negativ
		5	Kornnatter (<i>Pantherophis guttatus</i>)	negativ
		3	Griechische Landschildkröten (<i>Testudo hermanni</i>)	negativ
		2	Wasserschildkröten (<i>Testudinata</i>)	negativ
		5	Bartagame (<i>Pogona sp.</i>)	negativ

Tabelle 7: Tab. Übersicht der Probenzahl und jeweiliges PCR-Ergebnis von Hauskatzen und Katzen mit Freigang

Tiergruppe	Gesamt	Probenanzahl (n)	Tierart	Merkmal	PCR
Felidae	227	64	Domestic cat (<i>Felis catus</i>)	Hauskatze	negativ
		34	Domestic cat (<i>Felis catus</i>)	Freigänger	negativ
		129	Domestic cat (<i>Felis catus</i>)	Verwilderte Katzen	negativ

Tabelle 8: Tab. Übersicht der Probenzahl und jeweiliges PCR-Ergebnis von Wildtieren

Tiergruppe	Gesamt	Probenanzahl (n)	Tierart	PCR
Wildsäugetiere	267	125	Europäische Wildkatze (<i>Felis silvestris silvestris</i>)	negativ
		1	Dachs (<i>Meles meles</i>)	negativ
		6	Eichhörnchen (<i>Sciurus vulgaris</i>)	negativ
		6	Europäischer Igel (<i>Erinaceus roumanicus</i>)	negativ
		27	Rotfuchse (<i>Vulpes vulpes</i>)	negativ
		16	Waschbären (<i>Procyon lotor</i>)	negativ

7	Maderartige (<i>Mustelidae</i>)	negativ
58	Wildschweine (<i>Sus scrofa</i>)	negativ
21	Gartenschläfer (<i>Eliomys quercinus</i>)	negativ

4. Diskussion

Die weltweite COVID-19-Pandemie wurde durch das neuartige Virus SARS-CoV-2 ausgelöst, das erstmals 2019 in der Stadt Wuhan (China) auftrat und von Mensch zu Mensch übertragen wurde (Wang C. *et al.*, 2020¹⁸³). Das Übergreifen aus einem Tierreservoir und die anschließende Anpassung an den Menschen gilt als wahrscheinlichste Theorie für den Ursprung. Genomsequenzen zeigten in verschiedenen Studien die größte phylogenetische Übereinstimmung mit Coronaviren von Fledermäusen (Andersen *et al.*, 2020¹¹; Hassanin *et al.*, 2020¹⁸⁴), ebenso wie eine hohe Übereinstimmung einer spezifischen Region des Spike-Proteins mit Sarbecovirus aus Pangolinen (Lam *et al.*, 2020¹⁸⁵; Zhang *et al.*, 2020¹⁹). Daraus wurde die Hypothese abgeleitet, dass Fledermäuse als Ursprungswirte fungieren und möglicherweise ein Zwischenwirt an der Übertragung von SARS-CoV-2 auf den Menschen beteiligt war (Zhang *et al.*, 2021¹⁸⁶). Ein sicherer Beweis für diese Hypothese konnte bislang jedoch nicht erbracht werden und wird aufgrund der zeitlichen Umstände vermutlich nicht mehr möglich sein. Aufgrund der zahlreichen Infektionsmeldungen bei Haus- und Wildtieren (SARS-ANI Dashboard⁵⁹) standen weitere Tierspezies im Verdacht, in die Übertragungswege involviert zu sein. Insbesondere Tiere mit engem Kontakt zum Menschen könnten potentiell zur Virusverbreitung beigetragen haben (Overgaauw *et al.*, 2020¹⁸⁷). Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Arbeit Daten zu unterschiedlichen Haus- und Wildtieren erhoben und ausgewertet, um deren Beitrag zur Virusverbreitung in der SARS-CoV-2 Pandemie zu untersuchen. Ergänzend wurden Haustiere in Deutschland auf SARS-CoV-2 mittels RT-qPCR untersucht.

Obwohl nachgewiesen wurde, dass einige Haustierarten diagnostizierbare SARS-CoV-2-Infektionen nach Kontakt mit infizierten Menschen zeigten, scheint ein relevanter Beitrag dieser Infektionen zur pandemischen Ausbreitung des Virus unwahrscheinlich. Nur in wenigen Einzelfällen, insbesondere bei Nerzen in Farmhaltung oder bei freilebenden Weißwedelhirschen in Nordamerika, konnten eigenständige Infektionszyklen beobachtet werden. Rückübertragungen auf den Menschen wurden nur in sehr wenigen Fällen beschrieben. Dennoch besteht aufgrund des breiten Wirtsspektrums und der Mutationsfähigkeit von SARS-CoV-2 das potenzielle Risiko, dass sich das Virus an neue Tierarten anpasst und dort neue Infektionszyklen etabliert. Dies könnte langfristig zur

¹⁸³ Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G. & Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*, 395(10223), 470–473.

¹⁸⁴ Hassanin, A., Grandcolas, P. & Veron, G. (2020). Covid-19: natural or anthropic origin? *Mammalia*, 85(1), 1–7.

¹⁸⁵ Lam, T. T. Y., Jia, N., Zhang, Y. W., Shum, M. H. H., Jiang, J. F., Zhu, H. C., Tong, Y. G., Shi, Y. X., Ni, X. B., Liao, Y. S., Li, W. J., Jiang, B. G., Wei, W., Yuan, T. T., Zheng, K., Cui, X. M., Li, J., Pei, G. Q., Qiang, X. *et al.* (2020). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 583, 282–285.

¹⁸⁶ Zhang, S., Qiao, S., Yu, J., Zeng, J., Shan, S., Tian, L., Lan, J., Zhang, L. & Wang, X. (2021). Bat and pangolin coronavirus spike glycoprotein structures provide insights into SARS-CoV-2 evolution. *Nature Communications*, 12(1), 1607.

¹⁸⁷ Overgaauw, P. A. M., Vinke, C. M., Hagen, M. A. E. & Lipman, L. J. A.: A one health perspective on the human–companion animal relationship with respect to SARS-CoV-2, *Viruses* 12(9), 1020 (2020).

Entstehung neuer Varianten beitragen, die wiederum für den Menschen relevant werden könnten. Vor diesem Hintergrund erscheint eine kontinuierliche Überwachung von Sarbecoviren in Haus-, Nutz- und Wildtieren weiterhin erforderlich.

4.1. Diskussion der eigenen Ergebnisse

Die RT-qPCR-Untersuchungen umfassten insgesamt 720 Tierproben aus Deutschland, die gezielt ausgewählt wurden, um potenziell empfängliche Haus- und Wildtierarten zu erfassen. Ziel war es, Hinweise auf mögliche Infektionen sowie eine potenzielle Rolle dieser Tiere als Virusreservoir oder Überträger zu identifizieren.

Die zugrunde liegende Hypothese wurde durch mehrere Faktoren gestützt:

1. Das ACE2-Rezeptormolekül verschiedener Tierarten weist strukturelle Ähnlichkeiten zum menschlichen ACE2 auf, anhand derer eine potenzielle Empfänglichkeit für SARS-CoV-2 vorhergesagt wurde (Damas *et al.*, 2020¹⁸⁸), was eine hohe Anfälligkeit nahelegt.
2. Eine SARS-CoV-2-Infektion bei Tieren wurde, insbesondere bei Hauskatzen, bereits früh im Verlauf der Pandemie beschrieben (Garigliany *et al.*, 2020⁵⁶).
3. Eine Ausbreitung des Virus in Deutschland war nachgewiesen und potenzielle Kontakte zwischen infizierten Menschen und ihren Haustieren waren sehr wahrscheinlich.
4. Der zoonotische Ursprung von SARS-CoV-2 spricht grundsätzlich für die Relevanz tierischer Wirte im Infektionsgeschehen.

Trotz dieser Voraussetzungen konnte in keiner der untersuchten Proben SARS-CoV-2-RNA nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die tatsächliche Infektionsrate unter natürlichen Bedingungen deutlich geringer ist als anhand experimenteller Daten oder Einzelfallberichte angenommen werden könnte. Gleichzeitig unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung von Feldstudien zur realistischen Einschätzung der epidemiologischen Relevanz tierischer Infektionen.

¹⁸⁸ Damas, J., Hughes, G. M., Keough, K. C., Painter, C. A., Persky, N. S., Corbo, M., Hiller, M., Koepfli, K., Pfenning, A. R., Zhao, H., Genereux, D. P., Swofford, R., Pollard, K. S., Ryder, O. A., Nweeia, M. T., Lindblad-Toh, K., Teeling, E. C., Karlsson, E. K. & Lewin, H. A. (2020). Broad host range of SARS-CoV-2 predicted by comparative and structural analysis of ACE2 in vertebrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(36), 22311–22322.

4.1.1. Untersuchungen zu Katzen

In der Stadt Gangelt im Kreis Heinsberg (Nordrhein-Westfalen, Deutschland) ereignete sich durch eine Karnevalsveranstaltung im Februar 2020 das erste Superspreading-Ereignis in Deutschland mit rascher Virusausbreitung (Wessendorf *et al.*, 2022¹⁸⁹). Dies ließ eine erhöhte Exposition von Haustieren gegenüber SARS-CoV-2-infizierten Personen in dieser Region vermuten.

Zum Zeitpunkt der Probennahme (April 2020 bis April 2021) wurden 7-Tages-Inzidenzen von bis zu 205 Fällen pro 100.000 Einwohner registriert, wobei 9.130 Infektionsfälle und 333 Todesfälle bei einer Einwohnerzahl von 255.555 Personen auftraten (Robert Koch-Institut (RKI)¹⁹⁰, Deutschland). Die Hauskatzen (*Felis catus*, Linnaeus, 1758), die in unmittelbarer Nähe zu infizierten Menschen standen, waren einer Übertragung des Virus ausgesetzt. Freilaufende oder verwilderte Katzen, die Kontakt zu mehreren Haushalten haben könnten theoretisch zur Übertragung zwischen Haushalten beitragen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass in keiner der untersuchten Katzenproben SARS-CoV-2-RNA nachgewiesen werden konnte, selbst in Regionen mit hoher Inzidenz in der menschlichen Bevölkerung. Dies gilt auch für Tiere aus Regionen mit erhöhter Infektionsrate in der menschlichen Bevölkerung. Daraus ergibt sich kein Hinweis darauf, dass Katzen unter natürlichen Bedingungen eine relevante Rolle als Virusreservoir oder als Überträger zwischen Haushalten einnehmen. Diese Beobachtung steht im Einklang mit mehreren Feldstudien, die ebenfalls eine geringe Prävalenz bei Hauskatzen zeigen, während experimentelle Studien und Einzelfallberichte eine grundsätzliche Infizierbarkeit belegen (Garigliany *et al.*, 2020⁵⁶). Die Diskrepanz lässt sich wahrscheinlich durch Unterschiede in Expositionsdauer, Viruslast und Umweltbedingungen erklären. Während experimentelle Studien unter kontrollierten Bedingungen erfolgen, spiegeln Feldstudien realistische Infektionsbedingungen wider. Insgesamt sprechen sowohl die eigenen Ergebnisse als auch die Literatur dafür, dass Katzen zwar empfänglich für SARS-CoV-2 sind, deren Beitrag zur Weiterverbreitung des Virus unter natürlichen Bedingungen jedoch gering ist. Für die untersuchte Region und den betrachteten Zeitraum ergibt sich somit kein Hinweis darauf, dass Hauskatzen als Virusreservoir fungieren. Da in dieser Studie nicht untersucht wurde, inwieweit infizierte Tierhalter zur Exposition der Tiere beigetragen haben, kann kein direkter Rückschluss auf konkrete Übertragungswege gezogen werden. Dies unterstreicht die Bedeutung von Feldstudien für die realistische Einschätzung der epidemiologischen Relevanz tierischer Infektionen.

¹⁸⁹ Wessendorf, L., Richter, E., Schulte, B., Schmithausen, R. M., Exner, M., Lehmann, N., Coenen, M., Fuhrmann, C., Kellings, A., Hüsing, A., Jöckel, K. & Streeck, H. (2022). Dynamics, outcomes and prerequisites of the first SARS-CoV-2 superspreading event in Germany in February 2020: a cross-sectional epidemiological study. *BMJ Open*, 12(4), e059809.

¹⁹⁰ Robert Koch-Institut (RKI). (2021). COVID-19-Dashboard.

<https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4> [Zugriff am: 31. März 2021].

Die Datenlage zur SARS-CoV-2-Infektion bei Hauskatzen ist nach wie vor begrenzt und heterogen. Weitere Studien, insbesondere unter natürlichen Expositionsbedingungen, sind erforderlich, um das tatsächliche Risiko einer Virusübertragung sowie die epidemiologische Rolle von Katzen abschließend beurteilen zu können. Garigliany *et al.* (2020)⁵⁶ zufolge können sich Katzen mit dem SARS-CoV-2 infizieren. Eine mit einem infizierten Menschen im selben Haushalt zusammenlebende Katze erkrankte und SARS-CoV-2-RNA konnte in Katzenproben nachgewiesen werden. Der Fall war der erste Nachweis einer natürlichen SARS-CoV-2-Infektion bei einer Katze. Dennoch bleiben die wissenschaftlichen Aussagen der Studie eher unklar. Ob die Katze tatsächlich mit dem Virus infiziert war und das Virus ausschied oder ob die Katzenproben nur durch die Ausscheidungen des Besitzers kontaminiert wurden, konnte nicht eindeutig geklärt werden (Garigliany *et al.*, 2020⁵⁶). Eine in China durchgeführte Studie konnte mittels RT-PCR-Untersuchungen bei 458 Nasenabstrichproben von Katzen insgesamt 7 positive Nachweise erbringen. Alle Proben erwachsener Katzen von über 4 Jahren wurden negativ getestet, weshalb die Autoren schlussfolgerten, dass eine aktive Immunreaktion in Katzen eine Infektion effektiv verhindert. Während der kalten Jahreszeit ergab sich dagegen eine deutlich höhere Nachweisrate in Jiangsu (6 von 7 Katzen oder 85,7 %), die von den Autoren in Verbindung mit der hohen SARS-CoV-2-Infektionsrate beim Menschen gebracht wurde (Umar *et al.*, 2024¹⁹¹). Eine andere Studie bei Hauskatzen in 63 Landkreisen in den USA (Illinois) zeigte, dass von insgesamt 1.715 serologisch getesteten Hauskatzen 244 Proben (14,23 %) Antikörper gegen das SARS-CoV-2 zeigten (Chen C. *et al.*, 2024¹⁹²). Es kann daher gefolgert werden, dass durch den Kontakt von Menschen und Katzen die Wahrscheinlichkeit einer Virusübertragung hoch ist, Katzen eine protektive Immunantwort zeigen und nur selten an dem Virus erkranken (Chen C. *et al.*, 2024¹⁹²). Eine weitere Studie untersuchte 1.107 Serumproben von Katzen und fand eine SARS-CoV-2-Seropositivitätsrate von 22,67 %, die eine enge Korrelation mit den Fallzahlen beim Menschen zeigte (Thongyuan *et al.*, 2024¹⁹³). Eine Studie aus einer Tierarztpraxis in New York (USA) untersuchte 79 Katzen während eines „Lockdowns“ zwischen Juni 2020 und Mai 2021 serologisch auf SARS-CoV-2 Antikörper. Die Gesamtprävalenz lag bei 13 von 79 positiven Proben (16 %), die im Herbst 2020 jedoch auf 44 % anstieg. Darüber hinaus zeigten 7 von 13 positiven Katzen (54 %) SARS-CoV-2-spezifische Antikörper, die gleichzeitig hohe Neutralisationstiter in den Serumproben erreichten. Ob ein Virustransfer von einer Katze auf den Menschen erfolgen kann, wurde in den Studien allerdings nicht untersucht, da die Virusausscheidung bei Katzen

¹⁹¹ Umar, S., Muhammad, S., Gao, D. & Chen, P. (2024). SARS-CoV-2 reverse zoonosis among cats in China: A One Health investigation. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 18(5), e13299.

¹⁹² Chen, C., Martins, M., Nooruzzaman, M., Yettapu, D., Diel, D. G., Reinhart, J. M., Urbasic, A., Robinson, H., Varga, C. & Fang, Y. (2024). Spatial and temporal clustering of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Illinois household cats, 2021–2023. *PLoS One*, 19(5), e0299388.

¹⁹³ Thongyuan, S., Thanongsaksrikul, J., Srimanote, P., Phongphaew, W., Eiamcharoen, P., Thengchaisri, N., Bosco-Lauth, A., Decaro, N. & Yodsheewan, R. (2024). Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in cats during five waves of COVID-19 epidemic in Thailand and correlation with human outbreaks. *Animals*, 14(5), 761.

nicht analysiert wurde (Choi *et al.*, 2024¹⁹⁴). Katzen zeigen nach einer Infektion eine starke Immunreaktion, so dass keine Virusreplikation innerhalb der ersten 6 Tage nach erneuter Infektion der Atmungsorgane nachgewiesen werden konnte (Chiba *et al.*, 2021¹⁹⁵). Es scheint wahrscheinlich, dass Katzen nur wenig empfänglich für SARS-CoV-2 sind und nach einer erfolgreichen Infektion eine rasche Immunität entwickeln. Bae J *et al.* (2023)¹⁹⁶ betonten, dass ein langer und enger Kontakt zwischen Haustieren und infizierten Menschen als zwingende Voraussetzung für einen möglichen Virustransfer auf das Tier angesehen werden. Aus eigenen und den hier zitierten Untersuchungen lässt sich schließen, dass Infektionen von Hauskatzen wahrscheinlich nicht zur pandemischen Verbreitung des Virus beigetragen haben. Die Möglichkeit eines Virustransfers vom Menschen auf die Katze, besonders nach längerem und intensivem Kontakt, ist aber nicht auszuschließen. Eine Anpassung des Virus an die Hauskatze erscheint eher unwahrscheinlich, da sich bislang keine Hinweise auf eigenständige Varianten in Hauskatzen ergaben.

4.1.2. Untersuchungen zu anderen Haustieren

Andere Haustiere, wie Haushunde (*Canis lupus familiaris*, Linnaeus, 1758), Goldhamster (*Mesocricetus auratus*, Waterhouse, 1839) oder Frettchen (*Mustela putorius furo*, Linnaeus, 1758) wurden ebenfalls als mögliche Virusreservoir diskutiert. Auch Zootiere, die mit Tierpflegern und Besuchern in engen Kontakt kommen, sollten in die Überlegungen mit einbezogen werden. Zu berücksichtigen sind hierbei insbesondere Tiere in Freigehegen und Streichelzoos. Gleiches gilt für Nutztiere, die durch Bauern und Mitarbeiter versorgt werden und in engem Kontakt zum Menschen stehen.

Im Verlauf der Pandemie wurde die Bedeutung von Infektionen bei Haus- und Nutztieren in vielen wissenschaftlichen Studien untersucht. In einer Studie wurden Nasopharynx- und Oropharynxabstriche sowie Serumproben von insgesamt 157 Tieren unterschiedlicher Arten aus Yogyakarta (China) von Tierkliniken (Hunde, Katzen), Bauernhöfen (Schweine, Rinder, Geflügel) und Tiermärkten (Geflügel, Fledermäuse) gesammelt und mittels RT-PCR auf SARS-CoV-2-RNA und mittels ELISA auf Antikörper untersucht. Insgesamt wurden fünf Proben von 3 Katzen und 2 Hunden aus einer Tierklinik positiv auf SARS-CoV-2 RNA getestet. Die Hunde und Katzen waren klinisch auffällig und könnten damit an dem Virus erkrankt

¹⁹⁴ Choi, A., Stout, A. E., Rollins, A., Wang, K., Guo, Q., Javier, A. J., Kennedy, M., Wagner, B. & Whittaker, G. R. (2024). SARS-CoV-2 serosurvey of healthy, privately owned cats presenting to a New York City animal hospital in the early phase of the COVID-19 pandemic (2020–2021). *bioRxiv*.

¹⁹⁵ Chiba, S., Halfmann, P. J., Hatt, M., Maemura, T., Fan, S. & Armbrust, T. (2021). Protective immunity and persistent lung sequelae in domestic cats after SARS-CoV-2 infection. *Emerging Infectious Diseases*, 27(2), 660–663.

¹⁹⁶ Bae, J., Ro, C., Kang, Y., Ga, E., Na, W. & Song, D. (2023). Human-to-animal transmission of SARS-CoV-2, South Korea, 2021. *Emerging Infectious Diseases*, 29(5), 1052–1054.

gewesen sein. Die jeweiligen Tierbesitzer waren zuvor ebenfalls positiv auf COVID-19 getestet worden. Sämtliche untersuchten Proben waren im Antigen-Schnelltest und in der RT-PCR negativ (Kristianingrum *et al.*, 2023¹⁹⁷). In einer weiteren Studie wurden bei Haushunden und Amurtigern (*Panthera tigris altaica*, Temminck, 1844) aus einem Zoo positive Nachweise des SARS-CoV-2 erbracht (Seekings *et al.*, 2024¹⁹⁸). Positive SARS-CoV-2-Nachweise bei in Gefangenschaft gehaltenen Großkatzen in Zoos präsentieren auch Bartlett *et al.* in ihrer retrospektiven Analyse (Bartlett *et al.*, 2023¹⁹⁹). Menschenaffen als Verwandte des Menschen scheinen jedoch am anfälligsten gegenüber dem Virus zu sein. Sie scheiden nicht nur virale RNA aus, sondern übertragen die Infektion auch auf andere Artgenossen (Gonzales *et al.*, 2024²⁰⁰). Diese Befunde bei Zootieren sind jedoch epidemiologisch nur von geringer Relevanz, da enge Kontakte zwischen Menschen und Zootieren eher selten sind und vor allem die Tierpfleger gefährdet wären. Die Gefahr als Mensch von Haustieren mit dem Virus infiziert zu werden, wäre dagegen deutlich größer. Anhand der vorhandenen Daten zu Haustierinfektionen wird diese Gefahr allerdings sehr unterschiedlich bewertet (Bosco-Lauth *et al.*, 2021⁶¹). Einige Studien verweisen auf das vermehrte Auftreten von SARS-CoV-2-Infektionen bei Haustieren, wie Hunden und Katzen, und vermuten ein hohes Infektionsrisiko (Tazerji *et al.*, 2024²⁰¹). Dabei sind nur wenige Tierspezies hochgradig empfänglich für die pandemischen SARS-Viren. Goldhamster wurden als Labormodelle für die SARS-CoV-2-Infektion verwendet. Sie scheiden bestimmte SARS-CoV-2 Varianten in hohen Titern aus und vermögen SARS-CoV-2 über Aerosole effizient auf naive Artgenossen zu übertragen (Sia *et al.*, 2020⁶²). In einer Zoohandlung in Hongkong wurde ein natürlicher Virustransfer von einem Hamster auf den Menschen belegt (Yen *et al.*, 2022²⁰²). Auch Frettchen sind empfänglich gegenüber SARS-CoV-2-Infektionen und können das Virus auf naive Artgenossen übertragen (Schlotta *et al.*, 2020¹⁴⁴). Eine Übertragung des Virus von Frettchen auf den Menschen konnte allerdings bislang nicht nachgewiesen werden. Die Nutztiere stellten sich in Tierversuchen als nur wenig empfänglich für SARS-Infektionen dar und im Feld konnten nur geringe Seroprävalenzen bei Nutztieren wie Ziegen, Rindern und Schweinen beobachtet

¹⁹⁷ Kristianingrum, Y. P., Untari, T. & Kusumawati, A. (2023). Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 detection in domestic animals as a reservoir for the virus transmission to humans in Yogyakarta, Indonesia. *Veterinary World*, 16(2), 341–346.

¹⁹⁸ Seekings, A. H., Shipley, R., Byrne, A. M. P., Shukla, S., Golding, M., Amaya-Cuesta, J., Goharriz, H., Vitores, A. G., Lean, F. Z. X., James, J., Núñez, A., Breed, A., Frost, A., Balzer, J., Brown, I. H., Brookes, S. M. & McElhinney, L. M. (2024). Detection of SARS-CoV-2 Delta Variant (B.1.617.2) in Domestic Dogs and Zoo Tigers in England and Jersey during 2021. *Viruses*, 16(4), 617.

¹⁹⁹ Bartlett, S. L., Koeppel, K. N., Cushing, A. C., Bellon, H. F., Almagro, V., Gyimesi, Z. S., Thies, T., Hård, T., Denitton, D., Fox, K. Z., Vodička, R., Wang, L. & Calle, P. P. (2023). Global retrospective review of severe acute respiratory syndrome SARS-CoV-2 infections in nondomestic felids: March 2020–February 2021. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 54(3), 607–616.

²⁰⁰ Gonzales, A. T., Gonzales, J. B., Espejo, T. S., Galarza, M. L., Cueva, C. R., Huamán, D. C., Espinoza, L. L. & Hernández, A. M. (2024). Possible spreading of SARS-CoV-2 from humans to captive non-human primates in the Peruvian Amazon. *Animals*, 14(5), 732.

²⁰¹ Tazerji, S. S., Gharieb, R., Ardestani, M. M., Akhtardanesh, B., Kabir, F., Vazir, B., Duarte, P. M., Saberi, N., Khaksar, E., Haerian, S. & Fawzy, M. (2024). The risk of pet animals in spreading severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and public health importance: An updated review. *Veterinary Medicine and Science*, 10(1), e1320.

²⁰² Yen, H., Sit, T. H. C., Brackman, C. J., Chuk, S. S. Y., Gu, H., Tam, K. W. S., Law, P. Y. T., Leung, G. M., Peiris, M., Poon, L. L. M., Cheng, S. M. S., Chang, L. D. J., Krishnan, P., Ng, D. Y. M., Liu, G. Y. Z., Hui, M. M. Y., Ho, S. Y., Su, W., Sia, S. F., Yung, L. (2022). Transmission of SARS-CoV-2 delta variant (AY.127) from pet hamsters to humans, leading to onward human-to-human transmission: a case study. *Lancet*, 399(10329), 1070–1078.

werden (Bae D. *et al.*, 2023²⁰³; Pickering *et al.*, 2021²⁰⁴; Zhuang *et al.*, 2024²⁰⁵). Haustiere leben in einer engeren Verbindung zu ihren Tierbesitzern und haben daher im Gegensatz zu Nutztieren ein vielfach höheres Infektionsrisiko. Darüber hinaus beeinflussen Umweltfaktoren die Übertragung, wobei der Aerosolübertragung über die Luft eine besondere Bedeutung zukommt. Bis heute konnte nicht abschließend geklärt werden, unter welchen Bedingungen die initiale Übertragung auf den Menschen stattfand. Insbesondere Tiermärkte, auf denen eine Vielzahl unterschiedlicher Tierarten in engem Kontakt gehalten werden, wurden als mögliche Orte zoonotischer Übertragungsereignisse diskutiert (Worobey *et al.*, 2022²⁰⁶; Andersen *et al.*, 2020¹¹).

Zusammenfassend zeigen die vorhandenen Daten, dass einzelne Haustiere infiziert werden können, insbesondere bei engem Kontakt zu infizierten Menschen. Dennoch bleibt die epidemiologische Bedeutung dieser Infektionen gering. Auch wenn bestimmte Tierarten wie Goldhamster oder Frettchen unter experimentellen Bedingungen eine hohe Empfänglichkeit zeigen, lassen sich diese Ergebnisse nicht direkt auf natürliche Bedingungen übertragen. Insgesamt deuten sowohl die eigenen Ergebnisse als auch die Literatur darauf hin, dass Haustiere keine treibende Rolle im Pandemiegeschehen gespielt haben.

4.1.3. Untersuchungen zu Wildschweinen, europäischen Wildkatzen, Gartenschläfern und weiteren Wildtieren

Proben von Wildschweinen und europäischen Wildkatzen (*Felis silvestris*, Schreber, 1777) wurden aus den hessischen Landkreisen Limburg-Weilburg, Lahn-Dill, Waldeck-Frankenberg und Schwalm-Eder bezogen. Proben von Gartenschläfern (*Eliomys quercinus*, Linnaeus, 1766) wurden entsprechend seiner Verbreitung aus Rheinland-Pfalz gesammelt unter Einbeziehung der Täler von Rhein, Nahe, Alsenz und Mosel sowie des rheinhessischen Tafel- und Hügellandes südlich von Mainz. Für die Untersuchung weiterer Wildtiere, wie Waschbär (*Procyon lotor*, Linnaeus, 1758), Rotfuchs (*Vulpes vulpes*, Linnaeus, 1758), Dachs (*Meles meles*, Linnaeus, 1758), Eichhörnchen (*Sciurus vulgaris*, Linnaeus, 1758), Igel (*Erinaceus europaeus*, Linnaeus, 1758) und Mardern (Familie *Mustelidae*) wurden Proben aus dem

²⁰³ Bae, D., Yang, J., Moon, S., Kim, W. H., Yoo, D., Park, C., Shin, Y., Kang, H., Tark, D., Oh, Y. & Cho, H. (2023). Demonstration of SARS-CoV-2 exposure in Korean native cattle and Korean native black goats in Korea. *Animals*, 13(22), 3498.

²⁰⁴ Pickering, B. S., Smith, G., Pinette, M. M., Embury-Hyatt, C., Moffat, E., Marszal, P. & Lewis, C. E. (2021). Susceptibility of domestic swine to experimental infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerging Infectious Diseases*, 27(1), 104–112.

²⁰⁵ Zhuang, J., Yan, Z., Zhou, T., Li, Y. & Wang, H. (2024). The role of receptors in the cross-species spread of coronaviruses infecting humans and pigs. *Archives of Virology*, 169(2), 35.

²⁰⁶ Worobey, M., Levy, J. I., Serrano, L. M., Crits-Christoph, A., Pekar, J. E., Goldstein, S. A., Rasmussen, A. L., Kraemer, M. U. G., Newman, C., Koopmans, M. P. G., Suchard, M. A., Wertheim, J. O., Lemey, P., Robertson, D. L., Garry, R. F., Holmes, E. C., Rambaut, A. & Andersen, K. G. (2022). The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. *Science*, 377(6609), 951–959.

Landkreis Heinsberg (Nordrhein-Westfalen, Deutschland) bezogen. Da diese Wildtiere in unmittelbarer Nähe zum Menschen, sowohl in Wäldern als auch in Städten anzutreffen sind und damit in Kontakt mit Haustieren oder direkt mit dem Menschen treten könnten, war auch hier eine mögliche Virusübertragung in Betracht zu ziehen.

In den eigenen Untersuchungen wurden sämtliche Proben mittels RT-qPCR negativ auf SARS-CoV-2 getestet. Für Wildkatzen und Gartenschläfer liegen bislang keine weiteren Studien zu SARS-CoV-2 vor. Bei Hausschweinen konnte hingegen eine Virusreplikation von SARS-CoV-2 nachgewiesen werden, wobei jedoch keine relevante Virusausscheidung festgestellt wurde (Pickering *et al.*, 2021²⁰⁴). Bei freilebenden Wildschweinen ergaben sich dagegen bislang keine eindeutigen Hinweise auf eine natürliche SARS-CoV-2-Infektion (Jemeršić *et al.*, 2021²⁰⁷). Wildlebende Marderhunde (*Nyctereutes procyonoides*, Gray, 1834) und chinesische Sonnendachse (*Melogale moschata*, Gray, 1831) können sich mit SARS-CoV-2 infizieren (Tan *et al.*, 2024²⁰⁸). Gleiches gilt für Rotfüchse (Porter *et al.*, 2022²⁰⁹) und Waschbären (Devoust *et al.*, 2022¹¹⁴; Freuling *et al.*, 2020²¹⁰), die nicht nur infektiöses Virus ausscheiden, sondern dieses auch auf naive Artgenossen übertragen können (Devoust *et al.*, 2022¹¹⁴; Freuling *et al.*, 2020²¹⁰; Porter *et al.*, 2022²⁰⁹). Zu Igel und Eichhörnchen liegen keine Daten vor. Jedoch gibt es eine Untersuchung zu Fuchshörnchen (*Sciurus niger*, Linnaeus, 1758), bei der keine Anfälligkeit gegenüber SARS-CoV-2-Infektionen nachgewiesen wurde (Bosco-Lauth *et al.*, 2021⁶¹).

Neben den in dieser Studie getesteten Tieren wurden viele weitere Wildtierarten in unterschiedlichen Studien und in vielen unterschiedlichen Ländern auf SARS-CoV-2-Infektionen getestet. Virusreplikation und Serokonversion konnten bei drei Monate alten weißen Neuseelandkaninchen (*Oryctolagus cuniculus*, Linnaeus, 1758) (Mykityn *et al.*, 2021²¹¹) und bei chinesischen Spitzhörnchen (*Tupaia belangeri chinensis*, Anderson, 1879) nachgewiesen werden (Zhao *et al.*, 2020²¹²). Ebenso zeigte eine große Bandbreite aus der Familie der *Cricetidae* (z. B. Hirschmäuse und Rötelmäuse) eine hohe Anfälligkeit gegenüber dem Virus (Deng *et al.*, 2020²¹³). Im Gegensatz zu Baumwollschwanzkaninchen (*Sylvilagus*

²⁰⁷ Jemeršić, L., Lojkić, I., Krešić, N., Keros, T., Zelenika, T. A., Jurinović, L., Skok, D., Bata, I., Boras, J., Habrun, B. & Brnić, D. (2021). Investigating the presence of SARS-CoV-2 in free-living and captive animals. *Pathogens*, 10(6), 635.

²⁰⁸ Tan, Z. H., Yong, K. Y. & Shu, J. (2024). Predicting potential SARS-CoV-2 spillover and spillback in animals. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 57(2), 225–237.

²⁰⁹ Porter, S. M., Hartwig, A. E., Bielefeldt-Ohmann, H., Bosco-Lauth, A. M. & Root, J. J. (2022). Susceptibility of wild canids to SARS-CoV-2. *Emerging Infectious Diseases*, 28(9), 1852–1855.

²¹⁰ Freuling, C. M., Breithaupt, A., Müller, T., Sehl, J., Balkema-Buschmann, A., Rissmann, M., Klein, A., Wylezich, C., Höper, D., Wernike, K., Aebischer, A., Hoffmann, D., Friedrichs, V., Dorhoi, A., Groschup, M. H., Beer, M. & Mettenleiter, T. C. (2020). Susceptibility of raccoon dogs for experimental SARS-CoV-2 infection. *Emerging Infectious Diseases*, 26(12), 2982–2985.

²¹¹ Mykityn, A. Z., Lamers, M. M., Okba, N. M. A., Breugem, T. I., Schipper, D., van den Doel, P. B., van Run, P., van Amerongen, G., de Waal, L., Koopmans, M. P. G., Stittelaar, K. J., van den Brand, J. M. A. & Haagmans, B. L. (2021). Susceptibility of rabbits to SARS-CoV-2. *Emerging Microbes & Infections*, 10(1), 1–7.

²¹² Zhao, X., Chen, D., Szabla, R., Zheng, M., Li, G., Du, P., Zheng, S., Li, X., Song, C., Li, R., Guo, J., Junop, M., Zeng, H. & Lin, H. (2020). Broad and differential animal angiotensin-converting enzyme 2 receptor usage by SARS-CoV-2. *Journal of Virology*, 94(18), e00940-20.

²¹³ Deng, J., Jin, Y., Liu, Y., Sun, J., Hao, L., Bai, J., Huang, T., Lin, D., Jin, Y. & Tian, K. (2020). Serological survey of SARS-CoV-2 for experimental, domestic, companion and wild animals excludes intermediate hosts of 35 different species of animals. *Transboundary and Emerging Diseases*, 67(4), 1745–1749.

floridanus, Allen, 1890), Wyoming-Ziesel (*Urocyon v. elegans*, Kennicott, 1863), Schwarzschnauz-Präriehund (*Cynomys ludovicianus*, Ord, 1815) und Hausmäusen (*Mus musculus*, Linnaeus, 1758), welche weder Virus ausschieden noch eine Antikörperantwort ausbildeten (Bosco-Lauth *et al.*, 2021⁶¹). In weiteren Studien zeigten Weißwedelhirsche (Hale *et al.*, 2021²¹), Schuppentiere (Lam *et al.*, 2020¹⁸⁵) und Nerze (Guo Q *et al.*, 2020²¹⁴; Hale *et al.*, 2021²¹; Lam *et al.*, 2020¹⁸⁵) eine hohe Affinität gegenüber dem Virus. Das führte in einer Nerzfarm in Dänemark zu der weltweit ersten nachgewiesenen zoonotischen Übertragung des SARS-CoV-2 von Tieren auf Menschen (Hammer *et al.*, 2021¹⁴⁵). Darüber hinaus ist auch eine artenübergreifende Übertragung von Nerzen auf andere Tierarten möglich. Hierauf verweist eine Studie von Van Aart *et al.* (2021)²¹⁵, der zufolge das Virus durch infizierte Nerze aus einer Nerzfarm sowohl auf den Menschen als auch auf dort lebende Freigänger-Katzen und Hunde weitergegeben wurde (Van Aart *et al.*, 2021)²¹⁵. Entlaufene Nerze infizierten auch andere Wildtiere (Nagetiere, Waschbären, Streifenskunk) in der unmittelbaren Umgebung der Nerzfarmen (Shriner *et al.*, 2021²¹⁶). Darüber hinaus weist die Studie von Sikkema *et al.* (2022)²¹⁷ darauf hin, dass durch infektiösen Kot, Futter und Einstreu eine großräumige Übertragung von SARS-CoV-2 auf freilebende Wildtierarten möglich wäre, wobei in dieser Studie keine SARS-CoV-2-RNA bei freilebenden Wildtierarten nachgewiesen wurde (Sikkema *et al.*, 2022²¹⁷). Die zitierten Publikationen belegen, dass SARS-CoV-2-Infektionen artenübergreifend stattfanden und in Einzelfällen, wie Nerzfarmen oder Weißwedelhirschen Virusreservoir aufgebaut wurden. Sequenzanalysen von SARS-CoV-2 aus Nasenschleimproben wildlebender Weißwedelhirscharten in Washington D.C. und anderen 26 Bundesstaaten der Vereinigten Staaten von Amerika (USA) belegten Spillover-Virusinfektionen vom Menschen auf Hirsche in 109 Fällen, 39 Fälle von Hirsch-zu-Hirsch-Übertragungen und drei Fälle von Spillback-Infektionen von Hirschen auf den Menschen (Feng *et al.*, 2023¹¹³). Bei der Interpretation der Daten ist die große Anzahl von 8.830 untersuchten Tieren zu beachten, aus der sich eine Spillback-Wahrscheinlichkeit von lediglich 0,03 % ergibt. Gleichzeitig demonstriert die Studie, dass zur exakten Analyse potenzieller Virusreservoirs in verschiedenen Tierspezies enorme Mengen an Datenmaterial zur Auswertung gebracht werden müssen. Da dies in den eigenen Untersuchungen nicht möglich war, müssen die ausschließlich negativen Resultate in ihrer Aussagekraft eingeschränkt werden.

²¹⁴ Guo, Q., Li, M., Wang, C., Wang, P., Fang, Z., Tan, J., Wu, S., Xiao, Y. & Zhu, H. (2020). Host and infectivity prediction of Wuhan 2019 novel coronavirus using deep learning algorithm. bioRxiv.

²¹⁵ Van Aart, A. E., Velkers, F. C., Fischer, E. A. J., Broens, E. M., Egberink, H., Zhao, S., Engelsma, M., de Honing, R. W. H., Harders, F., de Rooij, M. M. T., Radstake, C., Meijer, P. A., Oude Munnink, B. B., de Rond, J., Sikkema, R. S., van der Spek, A. N., Spierenburg, M., Wolters, W. J., Molenaar, R. J. & Smit, L. A. M. (2022). SARS-CoV-2 infection in cats and dogs in infected mink farms. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(5), 3001–3007.

²¹⁶ Shriner, S. A., Ellis, J. W., Root, J. J., Roug, A., Stopak, S. R., Wiscomb, G. W., Zierenberg, J. R., Ip, H. S., Torchetti, M. K. & DeLiberto, T. J. (2021). SARS-CoV-2 exposure in escaped mink, Utah, USA. *Emerging Infectious Diseases*, 27(3), 988–990.

²¹⁷ Sikkema, R. S., Begeman, L., Janssen, R., Wolters, W. J., Geurtsvankessel, C., de Bruin, E., de Honing, R. W. H., Eblé, P., van der Poel, W. H. M., van den Brand, J. M. A., Slaterus, R., La Haye, M., Koopmans, M. P., Velkers, F. & Kuiken, T. (2022). Risks of SARS-CoV-2 transmission between free-ranging animals and captive mink in the Netherlands. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(6), 3339–3349.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass in keiner der untersuchten Wildtierproben SARS-CoV-2 nachgewiesen werden konnte. Dies spricht gegen eine etablierte Viruszirkulation in den untersuchten Populationen. Die Literatur zeigt jedoch, dass einzelne Wildtierarten, wie Nerze oder Weißwedelhirsche, grundsätzlich empfänglich sind und unter bestimmten Bedingungen eigenständige Infektionszyklen ausbilden können. Dennoch sind solche Ereignisse selten und meist auf spezifische ökologische oder anthropogene Faktoren zurückzuführen, wie hohe Populationsdichten oder intensive Tierhaltung. Die vorliegenden Ergebnisse deuten darauf hin, dass eine nachhaltige Viruszirkulation in freilebenden Wildtierpopulationen in Deutschland zum Untersuchungszeitpunkt unwahrscheinlich war. Gleichzeitig zeigen die Literaturdaten, dass Spillover- und Spillback-Ereignisse prinzipiell möglich sind, jedoch von zahlreichen Faktoren abhängen, darunter Populationsstruktur, Kontaktverhalten und Virusdynamik.

4.1.4. Untersuchungen an Vögeln und Reptilien

Eine Anfälligkeit verschiedener Vogelarten und Reptilien gegenüber der SARS-CoV-2-Infektion wurde in dieser Arbeit untersucht. Da sich Vögel und Reptilien neben Hunden und Katzen als Haustiere zunehmender Beliebtheit erfreuen, wurde von einem Kontaktinfektionsrisiko ausgegangen. In dieser Studie und in anderen Untersuchungen wurde kein Hinweis auf SARS-CoV-2-Infektionen bei Vögeln und Reptilien gefunden.

Eine *in-silico*-Studie von Damas *et al.* (2020)²¹⁸ untersuchte anhand vergleichender ACE2-Sequenz- und Strukturanalysen die potenzielle Bindungsfähigkeit des SARS-CoV-2-Spike-Proteins an ACE2 verschiedener Wirbeltierarten. Für Reptilien, Vögel, Fische und Amphibien wurde dabei eine geringe bis sehr geringe Bindungswahrscheinlichkeit vorhergesagt (Damas *et al.*, 2020²¹⁸). Ji *et al.* (2020)²¹⁸ stellten anhand von Sequenzanalysen zudem eine Ähnlichkeit der Codonnutzung von SARS-CoV-2 mit der von Schlangen fest und diskutierten diese daher als mögliche Wirte (Ji *et al.*, 2020²¹⁸). Da diese Schlussfolgerung ebenfalls ausschließlich auf einer *in-silico*-Analyse beruhte, stellt sie jedoch keinen Beleg für eine tatsächliche Infektion von Schlangen dar. Eine Untersuchung unter natürlichen Bedingungen erfolgte hingegen durch Cerino *et al.* (2021)²¹⁹. Dabei wurden 12 Schlangen verschiedener Arten und unterschiedlicher Halter auf SARS-CoV-2 untersucht, wobei in keiner der Proben Virus-RNA nachgewiesen werden konnte (Cerino *et al.*, 2021²¹⁹). Im Gegensatz zu Reptilien wurden aber verschiedene Studien zu Nutz- und Wildvögeln publiziert. Bei Nutzgeflügel (Hühner, Enten,

²¹⁸ Ji, W., Wang, W., Zhao, X., Zai, J. & Li, X. (2020). Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 433–440

²¹⁹ Cerino, P., Buonerba, C., Brambilla, G., Atripaldi, L., Tafuro, M., Di Concilio, D., Vassallo, L., Lo Conte, G., Cuomo, M. C., Maiello, I., D'Auria, J., Cardinale, D., Viscardi, M., Rofrano, G., Gallo, A., Brusco, P., Pizzolante, A., Cicalese, V., Galdi, P. et al. (2021). No detection of SARS-CoV-2 in animals exposed to infected keepers: results of a COVID-19 surveillance program. *Future Science OA*, 7(7), FSO711.

Puten) und auch bei Wildvogelarten (z. B. Pfau, Adler) wurde jedoch ebenfalls keine SARS-CoV-2-RNA nachgewiesen. Auch nach experimentellen Infektionen konnte keine Virusreplikation nachgewiesen werden (AboElkhair *et al.*, 2023²²⁰; Cerino *et al.*, 2021²¹⁹; Deng *et al.*, 2020²¹³; Shi *et al.*, 2020²²¹). Auch Truthähne (*Meleagris gallopavo*, Linnaeus, 1758), Wachteln (*Coturnix japonica*, Temminck & Schlegel, 1849) und Gänse (*Anser cygnoides*, Linnaeus, 1758) konnten experimentell nicht mit SARS-CoV-2 infiziert werden (Berhane *et al.*, 2021²²²; Suarez *et al.*, 2020²²³).

Da es sich um eine virologische Standardmethode handelt, wurde die Virusanzucht im Hühnerei untersucht. Eine Virusreplikation nach Virusinokulation in den Dottersack, die Chorioallantoismembran oder den Chorioallantoissack bei embryonierten Hühnereiern konnte allerdings nicht beobachtet werden (Barr *et al.*, 2020²²⁴; Berhane *et al.*, 2021²²²; Schlottau *et al.*, 2020¹⁴⁴; Suarez *et al.*, 2020²²³). Der für die SARS-Infektion maßgebliche ACE2-Rezeptor verschiedener Vogelarten weist allerdings keine größere Ähnlichkeit mit dem menschlichen ACE2 auf (Peka & Balatsky, 2023²²⁵), so dass es wahrscheinlich ist, dass Geflügel resistent gegenüber einer Infektion mit SARS-CoV-2 ist (Khalil *et al.*, 2024²²⁶; Peka & Balatsky, 2023²²⁵). Aufgrund der phylogenetisch unterschiedlichen Bindungsrezeptoren in den Wirten (Iglesias-Osores & Saavedra-Camacho, 2020²²⁷) müsste sich das Virus durch Mutationen oder Rekombination mit einem Geflügelcoronavirus anpassen, um Vogel- oder Reptilien-Rezeptoren nutzen zu können. Zusammenfassend können durch eigene Untersuchungen und Auswertungen der publizierten Studien keine Hinweise auf eine Infektion von Vögeln oder Reptilien gefunden werden.

4.1.5. Einordnung der Ergebnisse im Kontext zoonotischer Transmission

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich im Kontext zoonotischer Übertragungsprozesse und des One-Health-Konzepts einordnen. Zwar konnte in keiner der

²²⁰ AboElkhair, M. A., Ahmed, M. M., Moustapha, A. E. D. H., Zaki, A. M., El-Naggar, R. F., Elhamouly, M. & Anis, A. (2023). Monitoring SARS-CoV-2 infection in different animal species and human in Egypt during 2020–2021. *Biologia*, 78(9), 2385–2391.

²²¹ Shi, J., Wen, Z., Zhong, G., Yang, H., Wang, C., Huang, B., Liu, R., He, X., Shuai, L., Sun, Z., Zhao, Y., Liu, P., Liang, L., Cui, P., Wang, J., Zhang, X., Guan, Y., Tan, W., Wu, G. et al. (2020). Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*, 368(6494), 1016–1020.

²²² Berhane, Y., Suderman, M., Babiuk, S. & Pickering, B. (2021). Susceptibility of turkeys, chickens and chicken embryos to SARS-CoV-2. *Transboundary and Emerging Diseases*, 68(6), 3038–3042.

²²³ Suarez, D. L., Pantin-Jackwood, M. J., Swayne, D. E., Lee, S. A., DeBlois, S. M. & Spackman, E. (2020). Lack of susceptibility to SARS-CoV-2 and MERS-CoV in poultry. *Emerging Infectious Diseases*, 26(12), 3074–3076.

²²⁴ Barr, I. G., Rynehart, C., Whitney, P. & Druce, J. (2020). SARS-CoV-2 does not replicate in embryonated hen's eggs or in MDCK cell lines. *Eurosurveillance*, 25(25), 2001122.

²²⁵ Peka, M. & Balatsky, V. (2023). Analysis of RBD-ACE2 interactions in livestock species as a factor in the spread of SARS-CoV-2 among animals. *Veterinary and Animal Science*, 21, 100303.

²²⁶ Khalil, A. M., Martinez-Sobrido, L. & Mostafa, A. (2024). Zoonosis and zoonanthroponosis of emerging respiratory viruses. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1291729.

²²⁷ Iglesias-Osores, S. & Saavedra-Camacho, J. L. (2020). Will SARS-CoV-2 cause diseases in poultry? *Scientia Agropecuaria*, 11(2), 281.

untersuchten Tierproben SARS-CoV-2-RNA nachgewiesen werden, jedoch zeigen zahlreiche Studien, dass verschiedene Tierarten grundsätzlich für eine Infektion mit SARS-CoV-2 empfänglich sind und sowohl als Zwischen- als auch als Reservoirwirte fungieren können. Insbesondere Nerze, Weißwedelhirsche und bestimmte Feliden wurden in diesem Zusammenhang als epidemiologisch relevante Spezies beschrieben (Vgl. z. B. Chandler *et al.*, 2021¹¹¹; Oude Munnink *et al.*, 2021¹⁰⁹). Die in dieser Studie untersuchten Tierarten weisen jedoch entweder eine geringe Sensibilität gegenüber SARS-CoV-2 auf oder stehen nur in begrenztem direktem Kontakt mit infizierten Menschen. Dies könnte erklären, warum trotz umfangreicher Probenanalyse kein Virusnachweis erfolgte. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die Viruszirkulation in Tierpopulationen stark vom regionalen Infektionsgeschehen beim Menschen abhängt. Niedrige Inzidenzen im Untersuchungszeitraum könnten somit ebenfalls zu den negativen Ergebnissen beigetragen haben. Abbildung 5 veranschaulicht schematisch mögliche Übertragungswege zwischen Mensch-, Haus- und Wildtieren. Dabei wird deutlich, dass insbesondere Schnittstellen wie Haustierhaltung, landwirtschaftliche Nutzung und Urbanisierung eine zentrale Rolle für potenzielle Spillover- und Spillback-Ereignisse spielen.

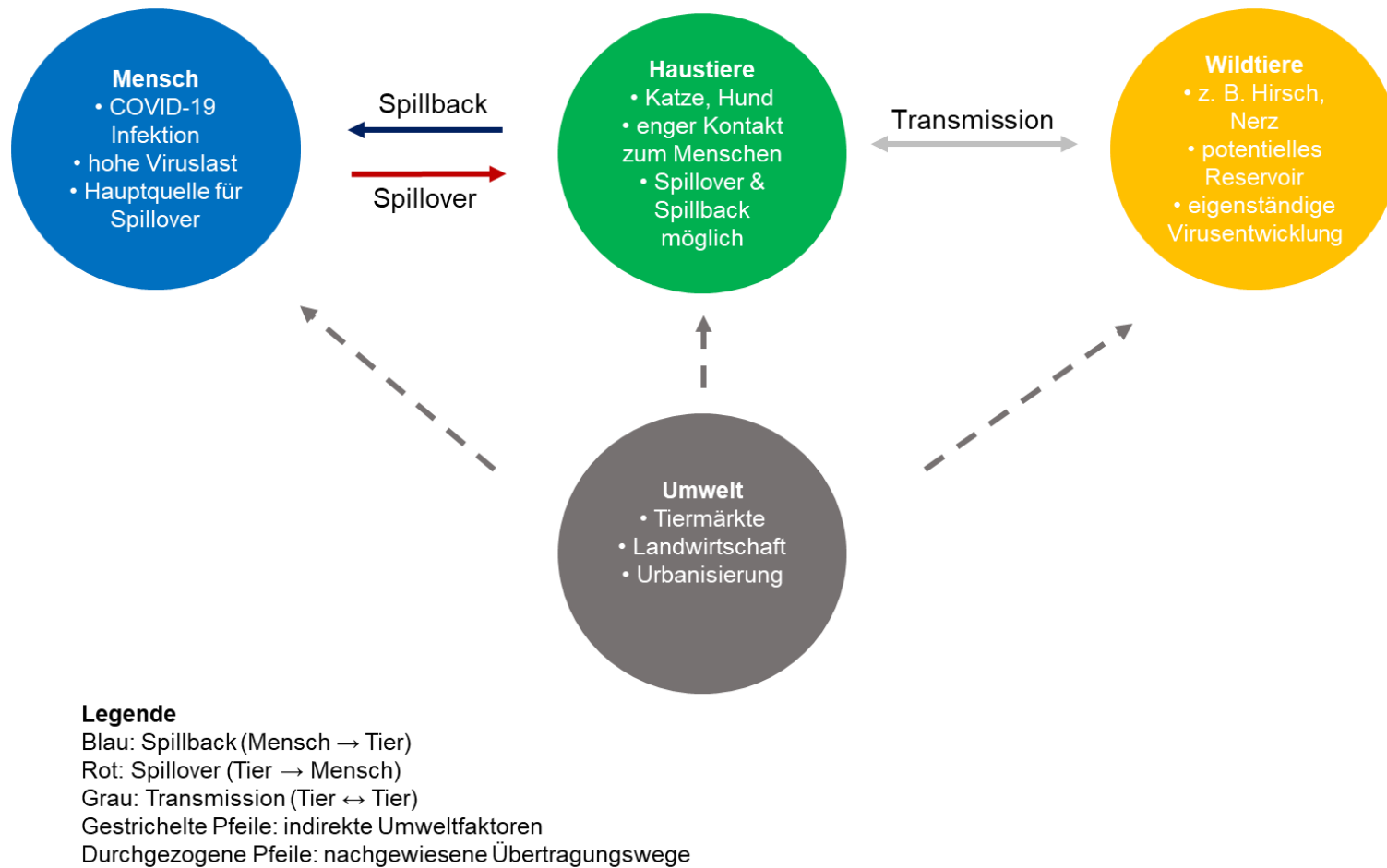


Abbildung 5: Schematische Darstellung zoonotischer Übertragungswege von SARS-CoV-2 im One-Health-Kontext (eigene Darstellung).

Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse dieser Arbeit die Bedeutung einer kontinuierlichen Überwachung tierischer Populationen im Sinne des One-Health-Ansatzes, um mögliche zukünftige zoonotische Risiken frühzeitig zu erkennen und zu bewerten.

4.2. Methodische Einschränkungen der eigenen Untersuchungen

Die meisten Probennahmen wurden durch Kooperationspartner durchgeführt und entziehen sich daher einer genauen Kontrolle. Mögliche präanalytische Einflussfaktoren betrafen insbesondere die Einhaltung der Kühlkette, einen zeitnahen Probenversand sowie die eigentliche Probennahme. Diese Faktoren könnten die Qualität des Probenmaterials beeinflusst und dadurch falsch negative Ergebnisse begünstigt haben. Da in den eigenen Untersuchungen kein SARS-CoV-2-Nachweis erfolgte, ergaben sich hingegen keine Hinweise auf falsch positive Ergebnisse infolge einer Kontamination. Darüber hinaus erlaubt die RT-qPCR lediglich Aussagen über das Vorhandensein viraler RNA zum Zeitpunkt der Probennahme. Zurückliegende Infektionen außerhalb des RNA-Nachweisfensters können damit nicht erfasst werden. Retrospektiv wäre daher eine begleitende serologische Untersuchung sinnvoll gewesen, wie sie beispielsweise von Pusterla *et al.* (2024)²²⁸ eingesetzt wurde. Zu Beginn der eigenen Untersuchungen standen jedoch noch keine ausreichend etablierten und für die untersuchten Tierarten validierten serologischen Testsysteme zur Verfügung. Ebenso wenig waren Schnelltests zu diesem Zeitpunkt kommerziell verfügbar, die eine Absicherung des RT-qPCR-Resultates ermöglicht hätten (Corman *et al.*, 2020^{Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.}). Zur zusätzlichen Absicherung positiver oder fraglicher molekularbiologischer Befunde wäre die Untersuchung eines zweiten viralen Zielbereichs mittels RT-qPCR sinnvoll gewesen (Corman *et al.*, 2020^{Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.}). Eine weitere Bestätigung hätte gegebenenfalls durch Sequenzierung erfolgen können.

4.3. Auswirkungen der Pandemie auf die vorliegende Studie

Während der Studiendurchführung sorgte die Pandemie für eine zunehmende Knappheit an Verbrauchsmaterialien (Nicola *et al.*, 2020²²⁹). Labormaterialien wie Einwegmaterial (beispielsweise Handschuhe, Reaktionsgefäße, Desinfektionsmittel, Mund-Nasen-Schutz)

²²⁸ Pusterla, N., Lawton, K. & Barnum, S. (2024). Investigation of the seroprevalence to equine coronavirus and SARS-CoV-2 in healthy adult horses recently imported to the United States. *The Veterinary Quarterly*, 44(1), 1–6.

²²⁹ Nicola, M., Alsafi, Z., Sohrabi, C., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., Agha, M. & Agha, R. (2020). The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *International Journal of Surgery*, 78, 185–193.

waren nur schwer lieferbar und wurden immer teurer. Die Kits für die SARS-CoV-2-spezifischen RT-qPCRs, die an anderer Stelle dringend benötigt wurden, wurden bevorzugt an Testzentren und Krankenhäuser geliefert und standen damit zeitweise nicht zur Verfügung. Zusätzlich sorgten gesetzlich vorgegebene Maßnahmen, wie Infektionsüberprüfungen in Testzentren bei Aktivitäten oder Kontakt zu Mitmenschen für weitere Einschränkungen. Mit Beginn des ersten deutschlandweiten Lockdowns (Bundesgesetzblatt Jahrgang 2020 Teil I Nr. 14²³⁰), wurde der Kontakt zu Mitmenschen erheblich eingeschränkt. Personelle und finanzielle Probleme entstanden auch in Tierarztpraxen und -kliniken, die vor allem durch ein Ausbleiben von Patienten und Patientenbesitzern in finanzielle Schieflagen gerieten. Wegen ausbleibender Nachweise, der vielfältigen Einschränkungen und der zunehmenden Probleme wurden die RT-qPCR-Untersuchung von Tierproben im April 2021 eingestellt.

4.4. Schlussfolgerungen

Ziel dieser Studie war, im aktiven Pandemiegeschehen durch RT-qPCR-Untersuchungen eine mögliche Gefährdungslage durch die Übertragung von SARS-CoV-2 zwischen Menschen und Tieren zu identifizieren oder auszuschließen. Nach Abbruch dieser Untersuchungen wurde die verfügbare Literatur zu diesem Thema ausgewertet. Anhand der eigenen Daten und der publizierten Literatur, lässt sich schlussfolgern, dass die untersuchten Haustiere, Wildsäugetiere, Vögel einschließlich Geflügel sowie Reptilien zum Untersuchungszeitpunkt keine beziehungsweise nur eine geringe Bedeutung für das SARS-CoV-2-Infektionsgeschehen erkennen ließen. Die Gefahr einer Übertragung des Virus vom Tier auf den Menschen ist demnach als sehr gering einzuschätzen und eine epidemiologische Bedeutung für Infektionen beim Menschen wurde nicht nachgewiesen.

Nur für wenige Tierarten, wie für Frettchen, Nerze, Goldhamster, Weißwedelhirsche, Katzen (Bashor *et al.*, 2022²³¹), Fuchshörnchen (Bosco-Lauth *et al.*, 2021⁶¹), Rotfuchs (Porter *et al.*, 2022²⁰⁹) und Waschbär (Devoust *et al.*, 2022¹¹⁴; Freuling *et al.*, 2020²¹⁰) ließen sich Infektionen nachweisen, die auch zur Übertragung auf eigene Artgenossen führten. Die meisten Tiere, wie zum Beispiel Haus- und Wildschweine sind praktisch unempfindlich für SARS-CoV-2, weisen eine geringgradige Seroprävalenz auf und können als tierische Reservoirwirte ausgeschlossen werden (Jemersić *et al.*, 2021²⁰⁷). In Vögeln konnten keine SARS-CoV-2-Infektionen nachgewiesen werden (Deng *et al.*, 2020²¹³; Shi *et al.*, 2020²²¹; Wille & Holmes, 2020⁴³) und

²³⁰ Bundesgesetzblatt. (2020). Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite. Bundesgesetzblatt Jahrgang 2020 Teil I Nr. 14, ausgegeben zu Bonn am 27. März 2020, S. 587–592.

²³¹ Bashor, L., Gagne, R. B., Bosco-Lauth, A., Stenglein, M. & VandeWoude, S. (2022). Rapid evolution of SARS-CoV-2 in domestic cats. *Virus Evolution*, 8(2), veac092.

auch bei Reptilien ergaben sich bislang keine Hinweise auf natürliche SARS-CoV-2-Infektionen (Cerino *et al.*, 2021²¹⁹).

Der Ursprung des SARS-CoV-2 bleibt bis heute ungeklärt. Auch wenn Haus- und Nutztiere in Europa keine epidemiologische Bedeutung für die Verbreitung dieser Sarbecoviren haben, deutet die Möglichkeit der Infektion vieler verschiedener Tierarten auf einen zoonotischen Ursprung des Virus hin. Da Übertragungen von Menschen auf Tiere ebenso weiterhin möglich sind, sollten empfängliche Tierarten in einem Monitoring-Programm zusammengefasst und weiterhin überwacht werden. Im Rahmen der „Preparedness“ sollte die Entstehung neuer Varianten des SARS-CoV-2, die Anpassung des Virus durch Mutation auf neue Wirte und die mögliche Rekombination mit anderen Coronaviren weiterhin beobachtet werden, um die Gefahr einer neuen Pandemie einschätzen zu können und gegebenenfalls frühzeitig Gegenmaßnahmen zu ergreifen.

In dieser Studie wurde versucht, einen Monitoring-Ansatz für das SARS-CoV-2 bei Haus- und Wildtieren mittels RT-qPCR zu Beginn der Pandemie zu implementieren. Das Virus wurde mit der vorgestellten Methodik bei Vögeln, Reptilien, Wildschweinen, Waschbären, Dachsen, Rotfüchsen, Hauskatzen, Gartenschläfern, Wildkatzen, Igeln und Eichhörnchen nicht nachgewiesen. Da keine Nachweise erfolgten und die zunehmenden gesetzlichen Einschränkungen sowie der Mangel an Testkits und Verbrauchsmaterialien die weitere Durchführung der Arbeit unmöglich machten, wurden die Versuche abgebrochen und retrospektiv die Literatur zu dem Thema gesichtet, um eine Übersichtsarbeit zu verfassen. In einer anfänglich sehr dynamischen und schwer zu überblickender Lage konnte diese Studie erste Hinweise gegen eine Beteiligung der Haustiere am Infektionsgeschehen in der menschlichen Bevölkerung liefern. Trotz negativer Ergebnisse ergab sich dadurch ein Mehrwert, da die Studie zumindest lokal zur Beruhigung der Tierhalter und Tierärzte in den Kliniken der veterinärmedizinischen Fakultät beitragen konnte.

5. Zusammenfassung

Im Jahr 2019 wurde in Wuhan (Provinz Hubei, China) erstmals eine schwere Lungenerkrankung beim Menschen beschrieben, die auf ein zuvor unbekanntes Virus zurückgeführt wurde. Aufgrund seiner phylogenetischen Einordnung wurde dieses Virus als SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2) bezeichnet. Es wird vor allem durch direkten Kontakt sowie über Aerosole von Mensch zu Mensch übertragen und breitete sich innerhalb kurzer Zeit über Ländergrenzen hinweg aus. Der Ursprung von SARS-CoV-2 konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden. Aufgrund des zoonotischen Ursprungs und späterer Nachweise von SARS-CoV-2-Infektionen bei verschiedenen Tierarten stellte sich frühzeitig die Frage nach deren Bedeutung für das Infektionsgeschehen. Da Tiere potenziell als Virusreservoir dienen, eigenständige Epidemien bei Haus- und Nutztieren entstehen und zooanthroponotische Übertragungen vorkommen könnten, sollte das Vorkommen von SARS-CoV-2-Infektionen bei Tieren systematisch untersucht werden. Die Studie wurde in der Anfangsphase der Pandemie im Jahr 2020 begonnen und bis April 2021 durchgeführt. Dabei wurden verschiedene Haus- und Wildtierarten in Deutschland, unter anderem in Regionen mit hoher COVID-19-Inzidenz in der menschlichen Bevölkerung, untersucht. Insgesamt wurden 720 Proben von 63 verschiedenen Tierarten einbezogen. Darunter befanden sich 352 Katzen, 206 Vögel, 20 Reptilien sowie 142 weitere Wildtiere. Der Nachweis von SARS-CoV-2-RNA erfolgte mittels RT-qPCR. Der Erfolg der RNA-Isolation wurde durch eine interne Kontrolle überprüft und zusätzlich wurden Positiv- und Negativkontrollen mitgeführt. In keiner der 720 untersuchten Proben konnte SARS-CoV-2-RNA nachgewiesen werden. Die Ergebnisse lieferten somit für die untersuchten Tierpopulationen und den Untersuchungszeitraum keine Hinweise auf eine relevante Beteiligung am SARS-CoV-2-Infektionsgeschehen. Aufgrund des weiteren Pandemiegeschehens musste die Studie vorzeitig beendet werden, unter anderem weil RT-qPCR-Testkits und Verbrauchsmaterialien für die humanmedizinische Diagnostik benötigt wurden. Um die Studie zu vervollständigen, erfolgte eine umfassende Sichtung der aktuellen Literatur, auf deren Grundlage die eigenen Ergebnisse in den weiteren Kenntnisstand zu SARS-CoV-2-Infektionen bei Tieren eingeordnet wurden.

Trotz der Detektion von SARS-CoV-2-Infektionen bei einzelnen Tierarten sowie vereinzelter Epidemien, insbesondere in Nerzfarmen und bei nordamerikanischen Weißwedelhirschen, ergibt sich nach derzeitigem Kenntnisstand keine relevante Gefährdung des Menschen durch SARS-CoV-2-Infektionen bei Haus- oder Wildtieren. Eine fortlaufende Surveillance bleibt jedoch notwendig, um mögliche Risiken durch die Entstehung tierischer Virusreservoirs, Wirtsadaptation sowie Spillover- und Spillback-Ereignisse frühzeitig zu erkennen und geeignete Gegenmaßnahmen ergreifen zu können.

6. Summary

In 2019, a severe lung disease in humans was reported in Wuhan (Hubei Province, China) and attributed to a previously unknown virus. Based on its phylogenetic classification, this virus was named SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2). It is primarily transmitted from person to person through direct contact and via aerosols and spread across national borders within a short period of time. The origin of SARS-CoV-2 has not yet been conclusively determined. Due to its zoonotic origin and the subsequent detection of SARS-CoV-2 infections in various animal species, questions regarding their potential role in the infection dynamics arose early in the pandemic. Since animals could potentially serve as virus reservoirs, independent outbreaks could occur in domestic and farm animals, and zoonanthroponotic transmission could take place, the occurrence of SARS-CoV-2 infections in animals was systematically investigated. The study was initiated during the early phase of the pandemic in 2020 and continued until April 2021. Various domestic and wild animal species in Germany were examined, including animals from regions with a high incidence of COVID-19 in the human population. A total of 720 samples from 63 different animal species were included. These comprised 352 cats, 206 birds, 20 reptiles, and 142 other wild animals. SARS-CoV-2 RNA was investigated using RT-qPCR. Successful RNA isolation was verified using an internal control, and positive and negative controls were included. SARS-CoV-2 RNA was not detected in any of the 720 samples examined. Thus, the results provided no evidence of a relevant involvement of the investigated animal populations in SARS-CoV-2 infection dynamics during the study period. Due to the ongoing pandemic, the study had to be terminated prematurely, in part because RT-qPCR test kits and consumables were needed for human medical diagnostics. To complete the study, a comprehensive review of the available literature was conducted, allowing the findings of the present study to be placed in the broader context of current knowledge on SARS-CoV-2 infections in animals.

Despite the detection of SARS-CoV-2 infections in certain animal species and isolated outbreaks, particularly on mink farms and among North American white-tailed deer, current evidence indicates that SARS-CoV-2 infections in domestic and wild animals do not pose a significant risk to humans. However, ongoing surveillance remains necessary to identify potential risks associated with the establishment of animal virus reservoirs, host adaptation, and spillover or spillback events at an early stage and to enable appropriate countermeasures.

7. Literaturverzeichnis

1. Paraskevis, D., Kostaki, E., Magiorkinis, G., Panayiotakopoulos, G., Sourvinos, G. & Tsiodras, S. (2020). Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event. *Infection, Genetics and Evolution*, 79, 104212.
2. Drosten, C., Günther, S., Preiser, W., Van der Werf, S., Brodt, H., Becker, S., Rabenau, H., Panning, M., Kolesnikova, L., Fouchier, R. A., Berger, A., Burguière, A., Cinatl, J., Eickmann, M., Escriou, N., Grywna, K., Kramme, S., Manuguerra, J., Müller, S., Doerr, H. W. (2003). Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348(20), 1967–1976.
3. Ksiazek, T. G., Erdman, D., Goldsmith, C. S., Zaki, S. R., Peret, T., Emery, S., Tong, S., Urbani, C., Comer, J. A., Lim, W., Rollin, P. E., Dowell, S. F., Ling, A. E., Humphrey, C. D., Shieh, W. J., Guarner, J., Paddock, C. D., Rota, P., Fields, B. et al. (2003). A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *New England Journal of Medicine*, 348(20), 1953–1966.
4. Masters, P. S. & Perlman, S. (2013). Coronaviridae. In D. M. Knipe & P. M. Howley (Eds.), *Fields Virology* (6th ed., Vol. 2, pp. 825–858). Lippincott Williams & Wilkins.
5. Woo, P. C. Y., de Groot, R. J., Haagmans, B., Lau, S. K. P., Neuman, B. W., Perlman, S., Sola, I., van der Hoek, L., Wong, A. C. P. & Yeh, S. H. (2023). ICTV Virus Taxonomy Profile: Coronaviridae 2023. *Journal of General Virology*, 104(4), 001843.
6. Ge, X., Li, J., Yang, X., Chmura, A. A., Zhu, G., Epstein, J. H., Mazet, J. K., Hu, B., Zhang, W., Peng, C., Zhang, Y., Luo, C., Tan, B., Wang, N., Zhu, Y., Crameri, G., Zhang, S., Wang, L., Daszak, P. & Shi, Z. (2013). Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*, 503(7477), 535–538.
7. Hu, B., Zeng, L., Yang, X., Ge, X., Zhang, W., Li, B., Xie, J., Shen, X., Zhang, Y., Wang, N., Luo, D., Zheng, X., Wang, M., Daszak, P., Wang, L., Cui, J. & Shi, Z. (2017). Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus. *PLoS Pathogens*, 13(11), e1006698.
8. Li, W., Shi, Z., Yu, M., Ren, W., Smith, C., Epstein, J. H., Wang, H., Crameri, G., Hu, Z., Zhang, H., Zhang, J., McEachern, J., Field, H., Daszak, P., Eaton, B. T., Zhang, S. & Wang, L. (2005). Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses. *Science*, 310(5748), 676–679.
9. Knobler, S., Mahmoud, A., Lemon, S., Mack, A., Sivitz, L. & Oberholtzer, K. (2004). Learning from SARS. In National Academies Press eBooks.
10. Peiris, J., Lai, S., Poon, L., Guan, Y., Yam, L., Lim, W., Nicholls, J., Yee, W., Yan, W., Cheung, M., Cheng, V., Chan, K., Tsang, D., Yung, R., Ng, T. & Yuen, K. (2003). Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*, 361(9366), 1319–1325.

11. Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C. & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26(4), 450–452.
12. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. (2020). The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*, 5(4), 536–544.
13. Zaki, A. M., Van Boheemen, S., Bestebroer, T. M., Osterhaus, A. D. M. E. & Fouchier, R. A. M. (2012). Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *New England Journal of Medicine*, 367(19), 1814–1820.
14. Dudas, G., Carvalho, L. M., Rambaut, A. & Bedford, T. (2018). MERS-CoV spillover at the camel-human interface. *eLife*, 7, e31257.
15. Reusken, C. B. E. M., Haagmans, B. L., Müller, M. A., Gutierrez, C., Godeke, G. J., Meyer, B., Muth, D., Raj, V. S., Smits-De Vries, L., Corman, V. M., Drexler, J. F., Smits, S. L., El Tahir, Y. E., De Sousa, R., Van Beek, J., Nowotny, N., Van Maanen, K., Hidalgo-Hermoso, E., Bosch, B. J. et al. (2013). Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(10), 859–866.
16. Zhou, P., Yang, X., Wang, X., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H., Zhu, Y., Li, B., Huang, C., Chen, H., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R., Liu, M., Chen, Y., Shen, X., Wang, X., Shi, Z. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273.
17. Huang, X., Zhang, C., Pearce, R., Omenn, G. S. & Zhang, Y. (2020). Identifying the Zoonotic Origin of SARS-CoV-2 by Modeling the Binding Affinity between the Spike Receptor-Binding Domain and Host ACE2. *Journal of Proteome Research*, 19(12), 4844–4856.
18. Wacharapluesadee, S., Tan, C. W., Maneeorn, P., Duengkae, P., Zhu, F., Joyjinda, Y., Kaewpom, T., Chia, W. N., Ampoot, W., Lim, B. L., Worachotsueptrakun, K., Chen, V. C. W., Sirichan, N., Ruchisrisarod, C., Rodpan, A., Noradechanon, K., Phaichana, T., Jantararat, N., Thongnumchaima, B. & Wang, L. (2021). Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nature Communications*, 12(1), 972.
19. Zhang, T., Wu, Q. & Zhang, Z. (2020). Probable Pangolin Origin of SARS-CoV-2 Associated with the COVID-19 Outbreak. *Current Biology*, 30(7), 1346–1351.e2.
20. World Health Organization (WHO). (2003). Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). Geneva: World Health Organization. WHO/CDS/CSR/GAR/2003.11.
21. Hale, V. L., Dennis, P. M., McBride, D. S., Nolting, J. M., Madden, C., Huey, D., Ehrlich, M., Grieser, J., Winston, J., Lombardi, D., Gibson, S., Saif, L., Killian, M. L., Lantz, K., Tell, R. M., Torchetti, M., Robbe-Austerman, S., Nelson, M. I., Faith, S. A. & Bowman, A. S. (2021). SARS-CoV-2 infection in free-ranging white-tailed deer. *Nature*, 602(7897), 481–486.
22. Molenaar, R. J., Vreman, S., Hakze-van der Honing, R. W., Zwart, R., de Rond, J., Weesendorp, E., Smit, L. A. M., Koopmans, M., Bouwstra, R., Stegeman, A. & van der Poel,

W. H. M. (2020). Clinical and Pathological Findings in SARS-CoV-2 Disease Outbreaks in Farmed Mink (*Neovison vison*). *Veterinary Pathology*, 57(5), 653–657.

23. Oreshkova, N., Molenaar, R. J., Vreman, S., Harders, F., Oude Munnink, B. B., Hakze-van der Honing, R. W., Gerhards, N., Tolsma, P., Bouwstra, R., Sikkema, R. S., Tacken, M. G. J., de Rooij, M. M. T., Weesendorp, E., Engelsma, M. Y., Bruschke, C. J. M., Smit, L. A. M., Koopmans, M., van der Poel, W. H. M. & Stegeman, A. (2020). SARS-CoV-2 infection in farmed minks, the Netherlands, April and May 2020. *Eurosurveillance*, 25(23), 2001005.
24. Schalk, A. F. & Hawn, M. C. (1931). An Apparently New Respiratory Disease of Baby Chicks. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 78, 413–423.
25. Beaudette, F. R. & Hudson, C. B. (1937). Cultivation of the virus of infectious bronchitis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 90, 51–58.
26. Cavanagh, D. (2007). Coronavirus avian infectious bronchitis virus. *Veterinary Research*, 38(2), 281–297.
27. Woo, P. C. Y., Lau, S. K. P., Lam, C. S. F., Lau, C. C. Y., Tsang, A. K. L., Lau, J. H. N., Bai, R., Teng, J. L. L., Tsang, C. C. C., Wang, M., Zheng, B., Chan, K. & Yuen, K. (2012). Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavirus. *Journal of Virology*, 86(7), 3995–4008.
28. Binn, L. N., Lazar, E. C., Keenan, K. P., Huxsoll, D. L., Marchwicki, R. H. & Strano, A. J. (1974). Recovery and characterization of a coronavirus from military dogs with diarrhea. *Proceedings of the Annual Meeting of the United States Animal Health Association*, 78, 359–366.
29. Pedersen, N. C., Boyle, J. F., Floyd, K., Fudge, A. & Barker, J. (1981). An Enteric Coronavirus Infection of Cats and Its Relationship to Feline Infectious Peritonitis. *American Journal of Veterinary Research*, 42(3), 368–377.
30. Horzinek, M. C., Osterhaus, A. D. M. E. & Ellens, D. J. (1977). Feline infectious peritonitis virus. *Zentralblatt für Veterinärmedizin Reihe B*, 24(5), 398–405.
31. Pensaert, M. B. & de Bouck, P. (1978). A new coronavirus-like particle associated with diarrhea in swine. *Archives of Virology*, 58(3), 243–247.
32. Bohl, E. H. (1989). Transmissible gastroenteritis virus (classical enteric variant) and transmissible gastroenteritis virus (respiratory variant). In M. B. Pensaert (Ed.), *Virus Infections of Porcines* (pp. 139–165). Elsevier Science.
33. Tajima, M. (1970). Morphology of transmissible gastroenteritis virus of pigs. *Archives of Virology*, 29(1), 105–108.
34. Doyle, L. P. & Hutchings, L. M. (1946). A transmissible gastroenteritis in pigs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 108, 257–259.

35. Sharpee, R. L. (1976). Characterization of a calf diarrheal coronavirus [Doctoral dissertation, University of Nebraska–Lincoln].
36. Pensaert, M. B. & Callebaut, P. E. (1974). Characteristics of a coronavirus causing vomition and wasting in pigs. *Archives of Virology*, 44(1), 35–50.
37. Cheever, F. S., Daniels, J. B., Pappenheimer, A. M. & Bailey, O. T. (1949). A murine virus (JHM) causing disseminated encephalomyelitis with extensive destruction of myelin. *The Journal of Experimental Medicine*, 90(3), 181–194.
38. Parker, J. C., Cross, S. S. & Rowe, W. P. (1970). Rat coronavirus (RCV): A prevalent, naturally occurring pneumotropic virus of rats. *Archives of Virology*, 31(3–4), 293–302.
39. Guy, J. S., Breslin, J. J., Breuhaus, B., Vivrette, S. & Smith, L. G. (2000). Characterization of a Coronavirus Isolated from a Diarrheic Foal. *Journal of Clinical Microbiology*, 38(12), 4523–4526.
40. Wong, A. C. P., Li, X., Lau, S. K. P. & Woo, P. C. Y. (2019). Global Epidemiology of Bat Coronaviruses. *Viruses*, 11(2), 174.
41. Hemnani, M., Da Silva, P. G., Thompson, G., Poeta, P., Rebelo, H. & Mesquita, J. R. (2024). Detection and Prevalence of Coronaviruses in European Bats: A Systematic Review. *EcoHealth*, 21, 125–140.
42. Marthaler, D., Raymond, L., Jiang, Y., Collins, J., Rossow, K. & Rovira, A. (2014). Rapid Detection, Complete Genome Sequencing, and Phylogenetic Analysis of Porcine Deltacoronavirus. *Emerging Infectious Diseases*, 20(8), 1347–1350.
43. Wille, M. & Holmes, E. C. (2020). Wild birds as reservoirs for diverse and abundant gamma- and deltacoronaviruses. *FEMS Microbiology Reviews*, 44(5), 631–644.
44. Compton, S. R. (2021). Overview of Coronaviruses in Veterinary Medicine. *Comparative Medicine*, 71(5), 333–341.
45. Hamre, D. & Procknow, J. J. (1966). A New Virus Isolated from the Human Respiratory Tract. *Experimental Biology and Medicine*, 121(1), 190–193.
46. Van der Hoek, L., Pyrc, K., Jebbink, M. F., Vermeulen-Oost, W., Berkhout, R. J. M., Wolthers, K. C., Dillen, P. M. E. W., Kaandorp, J., Spaargaren, J. & Berkhout, B. (2004). Identification of a new human coronavirus. *Nature Medicine*, 10(4), 368–373.
47. Corman, V. M., Muth, D., Niemeyer, D. & Drosten, C. (2018). Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 100, 163–188.
48. Su, S., Wong, G., Shi, W., Liu, J., Lai, A. C., Zhou, J., Liu, W., Bi, Y. & Gao, G. F. (2016). Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends in Microbiology*, 24(6), 490–502.
49. Song, H., Tu, C., Zhang, G., Wang, S., Zheng, K., Lei, L., Chen, Q., Gao, Y., Zhou, H., Xiang, H., Zheng, H., Chern, S. W., Cheng, F., Pan, C., Xuan, H., Chen, S., Luo, H., Zhou, D., Liu, Y. & Zhao, G. (2005). Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome

coronavirus in palm civet and human. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(7), 2430–2435.

50. Müller, M. A., Corman, V. M., Jores, J., Meyer, B., Younan, M., Liljander, A., Bosch, B., Lattwein, E., Hilali, M., Musa, B. E., Bornstein, S. & Drosten, C. (2014). MERS Coronavirus Neutralizing Antibodies in Camels, Eastern Africa, 1983–1997. *Emerging Infectious Diseases*, 20(12), 2093–2095.
51. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F. & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727–733.
52. Holmes, E. C., Goldstein, S. A., Rasmussen, A. L., Robertson, D. L., Crits-Christoph, A., Wertheim, J. O., Anthony, S. J., Barclay, W. S., Boni, M. F., Doherty, P. C., Farrar, J., Geoghegan, J. L., Jiang, X., Leibowitz, J. L., Neil, S. J. D., Skern, T., Weiss, S. R., Worobey, M., Andersen, K. G. et al. (2021). The origins of SARS-CoV-2: A critical review. *Cell*, 184(19), 4848–4856.
53. Holmes, E. C. (2024). The Emergence and Evolution of SARS-CoV-2. *Annual Review of Virology*, 11, 21–40.
54. Böhmer, M. M., Buchholz, U., Corman, V. M., Hoch, M., Katz, K., Marosevic, D. V., Böhm, S., Woudenberg, T., Ackermann, N., Konrad, R., Eberle, U., Treis, B., Dangel, A., Bengs, K., Fingerle, V., Berger, A., Hörmansdorfer, S., Ippisch, S., Wicklein, B., Zapf, A. (2020). Investigation of a COVID-19 outbreak in Germany resulting from a single travel-associated primary case: a case series. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(8), 920–928.
55. Sit, T. H. C., Brackman, C. J., Ip, S. M., Tam, K. W. S., Law, P. Y. T., To, E. M. W., Yu, V. Y. T., Sims, L. D., Tsang, D. N. C., Chu, D. K. W., Perera, R. A. P. M., Poon, L. L. M. & Peiris, M. (2020). Infection of dogs with SARS-CoV-2. *Nature*, 586(7831), 776–778.
56. Garigliany, M., Van Laere, A., Clercx, C., Giet, D., Escriou, N., Huon, C., Van der Werf, S., Eloit, M. & Desmecht, D. (2020). SARS-CoV-2 Natural Transmission from Human to Cat, Belgium, March 2020. *Emerging Infectious Diseases*, 26(12), 3069–3071.
57. Bartlett, S. L., Diel, D. G., Wang, L., Zec, S., Laverack, M., Martins, M., Caserta, L. C., Killian, M. L., Terio, K., Olmstead, C., Delaney, M. A., Stokol, T., Ivančić, M., Jenkins-Moore, M., Ingerman, K., Teegan, T., McCann, C., Thomas, P., McAloose, D. et al. (2021). SARS-CoV-2 Infection and Longitudinal Fecal Screening in Malayan Tigers (*Panthera tigris jacksoni*), Amur Tigers (*Panthera tigris altaica*), and African Lions (*Panthera leo krugeri*) at the Bronx Zoo, New York, USA. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 51(4), 733–744.
58. Mahdy, M. A. A., Younis, W. & Ewaida, Z. (2020). An Overview of SARS-CoV-2 and Animal Infection. *Frontiers in Veterinary Science*, 7, 596391.
59. Complexity Science Hub Vienna. (2025). SARS-ANI: Global SARS-CoV-2 Events in Animals. In cooperation with the World Animal Health Information System (WAHIS) of the World Organisation for Animal Health (WOAH). <https://vis.csh.ac.at/sars-ani/> [Zugriff am: 13. April 2025].

60. Qiu, X., Liu, Y. & Sha, A. (2023). SARS-CoV-2 and natural infection in animals. *Journal of Medical Virology*, 95(1), e28147.
61. Bosco-Lauth, A. M., Walker, A., Guilbert, L., Porter, S., Hartwig, A., McVicker, E., Bielefeldt-Ohmann, H. & Bowen, R. A. (2021). Susceptibility of livestock to SARS-CoV-2 infection. *Emerging Microbes & Infections*, 10(1), 2199–2201.
62. Sia, S. F., Yan, L. M., Chin, A. W. H., Fung, K., Choy, K. T., Wong, A. Y. L., Kaewpreedee, P., Perera, R. A. P. M., Poon, L. L. M., Nicholls, J. M., Peiris, M. & Yen, H. L. (2020). Pathogenesis and transmission of SARS-CoV-2 in golden hamsters. *Nature*, 583(7818), 834–838.
63. Bao, L., Deng, W., Gao, H., Xiao, C., Liu, J., Xue, J. & Qin, C. (2020). The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice. *Nature*, 583(7818), 830–833.
64. Cleary, S. J., Pitchford, S. C., Amison, R. T., Carrington, R., Robaina Cabrera, C. L., Magnen, M. & Page, C. P. (2020). Animal models of SARS-CoV-2: Approaches, limitations, and opportunities. *Lab Animal*, 49(9), 257–265.
65. Muñoz-Fontela, C., Dowling, W. E., Funnell, S. G. P., Gsell, P.-S., Riveros-Balta, A. X., Albrecht, R. A., Andersen, H., Baric, R. S., Carroll, M. W., Cavaleri, M., Qin, C., Crozier, I., Dallmeier, K., de Waal, L., de Wit, E., Delang, L., Dohm, E., Duprex, W. P., Falzarano, D. et al. (2020). Animal models for COVID-19. *Nature*, 586(7830), 509–515.
66. McIntosh, K., Dees, J. H., Becker, W. B., Kapikian, A. Z. & Chanock, R. M. (1967). Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 57(4), 933–940.
67. Woo, P. C. Y., Lau, S. K. P., Chu, C. M., Chan, K. H., Tsoi, H. W., Huang, Y., Wong, B. H. L., Poon, R. W. S., Cai, J. J., Luk, W. K., Poon, L. L. M., Wong, S. S. Y., Guan, Y., Peiris, J. S. M. & Yuen, K. Y. (2005). Characterization and Complete Genome Sequence of a Novel Coronavirus, Coronavirus HKU1, from Patients with Pneumonia. *Journal of Virology*, 79(2), 884–895.
68. Lu, R., Zhao, X., Li, J., Niu, P., Yang, B., Wu, H., Wang, W., Song, H., Huang, B., Zhu, N., Bi, Y., Ma, X., Zhan, F., Wang, L., Hu, T., Zhou, H., Hu, Z., Zhou, W., Zhao, L. et al. (2020). Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*, 395(10224), 565–574.
69. Marra, M. A., Jones, S. J. M., Astell, C. R., Holt, R. A., Brooks-Wilson, A., Butterfield, Y. S. N., Roper, R. L. (2003). The genome sequence of the SARS-associated coronavirus. *Science*, 300(5624), 1399–1404.
70. Ge, X. Y., Wang, N., Zhang, W., Hu, B., Li, B., Zhang, Y. Z., Shi, Z.-L. (2016). Coexistence of multiple coronaviruses in several bat colonies in an abandoned mineshaft. *Virologica Sinica*, 31(1), 31–40.
71. Lau, S. K. P., Woo, P. C. Y., Li, K. S. M., Huang, Y., Tsoi, H. W., Wong, B. H. L., Wong, S. S. Y., Leung, S. Y., Chan, K. H. & Yuen, K. Y. (2005). Severe acute respiratory syndrome

coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(39), 14040–14045.

72. Tao, Y. & Tong, S. (2019). Complete Genome Sequence of a Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus from Kenyan Bats. *Microbiology Resource Announcements*, 8(28), e00548-19.
73. Drexler J. F., Gloza-Rausch, F., Glende, J., Corman, V. M., Muth, D., Goettsche, M. & Drosten, C. (2010). Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of coronaviruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. *Journal of Virology*, 84(21), 11336–11349.
74. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). (2025). Virus Taxonomy: 2024 Release (MSL #40). <https://ictv.global/taxonomy> [Zugriff am: 13. März 2025].
75. Gorbalenya, A. E., Enjuanes, L., Ziebuhr, J. & Snijder, E. J. (2006). Nidovirales: Evolving the largest RNA virus genome. *Virus Research*, 117(1), 17–37.
76. Finkel, Y., Mizrahi, O., Nachshon, A., Weingarten-Gabbay, S., Morgenstern, D., Yahalom-Ronen, Y., Tamir, H., Achdout, H., Stein, D., Israeli, O., Beth-Din, A., Melamed, S., Weiss, S., Israely, T., Paran, N., Schwartz, M. & Stern-Ginossar, N. (2021). The coding capacity of SARS-CoV-2. *Nature*, 589(7840), 125–130.
77. Rastogi, M., Pandey, N., Shukla, A. & Singh, S. K. (2020). SARS coronavirus 2: from genome to infectome. *Respiratory Research*, 21, 318.
78. Semper, C., Watanabe, N. & Savchenko, A. (2020). Structural characterization of nonstructural protein 1 from SARS-CoV-2. *iScience*, 24(1), 101903.
79. Ma, J., Chen, Y., Wu, W. & Chen, Z. (2021). Structure and Function of N-Terminal Zinc Finger Domain of SARS-CoV-2 NSP2. *Virologica Sinica*, 36(5), 1104–1112.
80. Schuller, M., Correy, G. J., Gahbauer, S., Fearon, D., Wu, T., Díaz, R. E., Young, I. D., Martins, L. C., Smith, D. H., Schulze-Gahmen, U., Owens, T. W., Deshpande, I., Merz, G. E., Thwin, A. C., Biel, J. T., Peters, J. K., Moritz, M., Herrera, N., Kratochvil, H. T. et al. (2021). Fragment binding to the Nsp3 macrodomain of SARS-CoV-2 identified through crystallographic screening and computational docking. *Science Advances*, 7(16), eabf8711.
81. O'Donoghue, S. I., Schafferhans, A., Sikta, N., Stolte, C., Kaur, S., Ho, B. K., Anderson, S., Procter, J. B., Dallago, C., Bordin, N., Adcock, M. & Rost, B. (2021). SARS-CoV-2 structural coverage map reveals viral protein assembly, mimicry, and hijacking mechanisms. *Molecular Systems Biology*, 17(9), e10079.
82. Kadam, S. B., Sukhramani, G. S., Bishnoi, P., Pable, A. A. & Barvkar, V. T. (2021). SARS-CoV-2, the pandemic coronavirus: Molecular and structural insights. *Journal of Basic Microbiology*, 61(3), 180–202.
83. Ricciardi, S., Guarino, A. M., Giaquinto, L., Polishchuk, E. V., Santoro, M., Di Tullio, G., Wilson, C., Panariello, F., Soares, V. C., Dias, S. S. G., Santos, J. C., Souza, T. M. L., Fusco, G., Viscardi, M., Brandi, S., Bozza, P. T., Polishchuk, R. S., Venditti, R. & De Matteis,

- M. A. (2022). The role of NSP6 in the biogenesis of the SARS-CoV-2 replication organelle. *Nature*, 606(7915), 761–768.
84. Tang, J. Y., Tsigelny, I. F. & Kouznetsova, V. L. (2021). Nonstructural Proteins of SARS-CoV-2. *Journal of Allergy and Infectious Diseases*, 2(3), 52–65.
 85. Littler, D. R., Gully, B. S., Colson, R. N. & Rossjohn, J. (2020). Crystal structure of the SARS-CoV-2 non-structural protein 9, Nsp9. *iScience*, 23(7), 101258.
 86. Gao, Y., Yan, L., Huang, Y., Liu, F., Zhao, Y., Cao, L., Wang, T., Sun, Q., Ming, Z., Zhang, L., Ge, J., Zheng, L., Zhang, Y., Wang, H., Zhu, Y., Zhu, C., Hu, T., Hua, T., Zhang, B. & Rao, Z. (2020). Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science*, 368(6492), 779–782.
 87. Kim, Y., Jedrzejczak, R., Maltseva, N. I., Wilamowski, M., Endres, M., Godzik, A., Michalska, K. & Joachimiak, A. (2020). Crystal structure of Nsp15 endoribonuclease NendoU from SARS-CoV-2. *Protein Science*, 29(7), 1596–1605.
 88. Aamir, S., Mir, I., Shahid, M., Amin, I., Afzal, S., Rafique, S., Bhatti, R., Nawaz, A., Butt, F., Munir, R., Idrees, M. & Malik, K. (2022). Insights into the Structure, Replication, and Pathogenesis of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2. *Re GEN Open*, 2(1), 85–92.
 89. Murigneux, E., Softic, L., Aubé, C., Grandi, C., Judith, D., Bruce, J., Le Gall, M., Guillonneau, F., Schmitt, A., Parissi, V., Berlioz-Torrent, C., Meertens, L., Hansen, M. & Gallois-Montbrun, S. (2024). Proteomic analysis of SARS-CoV-2 particles unveils a key role of G3BP proteins in viral assembly. *Nature Communications*, 15, 162.
 90. Plescia, C. B., David, E. A., Patra, D., Sengupta, R., Amiar, S., Su, Y. & Stahelin, R. V. (2021). SARS-CoV-2 viral budding and entry can be modeled using BSL-2 level virus-like particles. *Journal of Biological Chemistry*, 296, 100103.
 91. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C. & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.e8.
 92. Bader, M. (2020). ACE2 – das missbrauchte Multitalent (ACE2 - the hijacked all-rounder). *Der Nephrologe*, 15(6), 375–380.
 93. Sigrist, C. J., Bridge, A. & Mercier, P. L. (2020). A potential role for integrins in host cell entry by SARS-CoV-2. *Antiviral Research*, 177, 104759.
 94. Bestle, D., Heindl, M. R., Limburg, H., Van Lam van, T., Pilgram, O., Moulton, H., Stein, D. A., Harges, K., Eickmann, M., Dolnik, O., Rohde, C., Klenk, H. D., Garten, W., Steinmetzer, T. & Böttcher-Friebertshäuser, E. (2020). TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Science Alliance*, 3(9), e202000786.

95. Raghuvarsi, P. V., Tulsian, N. K., Samsudin, F., Qian, X., Purushotorman, K., Yue, G., Kozma, M. M., Hwa, W. Y., Lescar, J., Bond, P. J., MacAry, P. A. & Anand, G. S. (2021). SARS-CoV-2 S protein: ACE2 interaction reveals novel allosteric targets. *eLife*, 10, e63646.
96. de Haan, C. A. M. & Rottier, P. J. M. (2005). Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 64, 165–230.
97. Sievers, B. L., Cheng, M. T. K., Csiba, K., Meng, B. & Gupta, R. K. (2023). SARS-CoV-2 and innate immunity: the good, the bad, and the “goldilocks”. *Cellular & Molecular Immunology*, 21(2), 171–183.
98. Smith, E. C. (2017). The not-so-infinite malleability of RNA viruses: Viral and cellular determinants of RNA virus mutation rates. *PLoS Pathogens*, 13(4), e1006254.
99. Sanjuán, R., Nebot, M. R., Chirico, N., Mansky, L. M. & Belshaw, R. (2010). Viral mutation rates. *Journal of Virology*, 84(19), 9733–9748.
100. Harvey, W. T., Carabelli, A. M., Jackson, B., Gupta, R. K., Thomson, E. C., Harrison, E. M., Ludden, C., Reeve, R., Rambaut, A., Peacock, S. J. & Robertson, D. L. (2021). SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nature Reviews Microbiology*, 19(7), 409–424.
101. Duffy, S., Shackelton, L. A. & Holmes, E. C. (2008). Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants. *Nature Reviews Genetics*, 9(4), 267–276.
102. Lai, M. M. C. (1992). RNA recombination in animal and plant viruses. *Microbiological Reviews*, 56(1), 61–79.
103. Cui, J., Li, F. & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17, 181–192.
104. Ye, Z.-W., Yuan, S., Yuen, K.-S., Fung, S.-Y., Chan, C.-P. & Jin, D.-Y. (2020). Zoonotic origins of human coronaviruses. *International Journal of Biological Sciences*, 16(10), 1686–1697.
105. Jo, W. K., Drosten, C. & Drexler, J. F. (2021). The evolutionary dynamics of endemic human coronaviruses. *Virus Evolution*, 7(1), veab020.
106. Sarkar, M. & Madabhavi, I. (2024). COVID-19 mutations: An overview. *World Journal of Methodology*, 14(3), 89130.
107. Van Dorp, L., Acman, M., Richard, D. R., Shaw, L. P., Ford, C. E., Ormond, L., Owen, C. J., Pang, J., Tan, C. C. S., Boshier, F. A. T., Ortiz, A. T. & Balloux, F. (2020). Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2. *Infection, Genetics and Evolution*, 83, 104351.
108. Bayarri-Olmos, R., Rosbjerg, A., Johnsen, L. B., Helgstrand, C., Bak-Thomsen, T., Garred, P. & Skjoedt, M. O. (2021). The SARS-CoV-2 Y453F mink variant displays a pronounced increase in ACE-2 affinity but does not challenge antibody neutralization. *Journal of Biological Chemistry*, 296, 100536.

109. Oude Munnink, B. B., Sikkema, R. S., Nieuwenhuijse, D. F., Molenaar, R. J., Munger, E., Molenkamp, R., van der Spek, A., Tolsma, P., Rietveld, A., Brouwer, M., Bouwmeester-Vincken, N., Harders, F., Hakze-van der Honing, R. W., Wegdam-Blans, M. C. A., Bouwstra, R. J., GeurtsvanKessel, C., van der Eijk, A. A., Velkers, F. C., Smit, L. A. M. et al. (2021). Transmission of SARS-CoV-2 on mink farms between humans and mink and back to humans. *Science*, 371(6525), 172–177.
110. Bevins, S. N., Shriner, S. A., Cummins, C., Dilione, K. E., Douglass, K., Dodd, C. K., Hoover, C., Kaser, E. K., Koons, D., Lutman, M. W., Miller, R. S., Palumbo, J., Seidl, D. & Van Bonn, W. (2023). Accelerated evolution of SARS-CoV-2 in free-ranging white-tailed deer. *Nature Communications*, 14, 5105.
111. Chandler, J. C., Bevins, S. N., Ellis, J. W., Linder, T. J., Tell, R. M., Jenkins-Moore, M., Root, J. J., Lenocho, J. B., Robbe-Austerman, S., DeLiberto, T. J. & Shriner, S. A. (2024). Evolution of SARS-CoV-2 in white-tailed deer. *PLoS Pathogens*, 20(1), e1012883.
112. Marques, A. D., Hogenauer, M., Bauer, N., Gibison, M., DeMarco, B., Sherrill-Mix, S., Merenstein, C., Collman, R. G., Gagne, R. B. & Bushman, F. D. (2025). Evolution of SARS-CoV-2 in white-tailed deer in Pennsylvania 2021–2024. *PLoS Pathogens*, 21(1), e1012883.
113. Feng, A., Bevins, S., Chandler, J., DeLiberto, T. J., Ghai, R., Lantz, K., Lenocho, J., Retchless, A., Shriner, S., Tang, C. Y., Tong, S. S., Torchetti, M., Uehara, A. & Wan, X.-F. (2023). Transmission of SARS-CoV-2 in free-ranging white-tailed deer in the United States. *Nature Communications*, 14(1), 4078.
114. Davoust, B., Guérin, P., Orain, N., Fligny, C., Fliriden, F., Fenollar, F., Mediannikov, O. & Edouard, S. (2022). Evidence of antibodies against SARS-CoV-2 in wild mustelids from Brittany (France). *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(5), e3400–e3407.
115. Pickering, B., Lung, O., Maguire, F., Kruczkiewicz, P., Kotwa, J. D., Buchanan, T., Gagnier, M., Guthrie, J. L., Jardine, C. M., Marchand-Austin, A., Massé, A., McClinchey, H., Nirmalarajah, S., Blais-Savoie, J., Chee, H. Y., Li, Y., Bastien, N., Cutler, J., Mubareka, S. & Bowman, A. S. (2022). Divergent SARS-CoV-2 variant emergence in white-tailed deer populations. *Nature Communications*, 13(1), 3921.
116. Rathnasinghe, R., Jangra, S., Ye, C., Cupic, A., Singh, G., Martínez-Romero, C., Mulder, L. C. F., Kehrer, T., Yildiz, S., Choi, A., Mena, I., De Vrieze, J., Aslam, S., Stadlbauer, D., Meekins, D. A., McDowell, C., Vu, M. N., Sominsky, L. A., Krammer, F. et al. (2022). Characterization of SARS-CoV-2 spike mutations important for infection of mice and escape from human immune sera. *Nature Communications*, 13, 3921.
117. Zhong, N., Zheng, B., Li, Y., Poon, L., Xie, Z., Chan, K., Li, P., Tan, S., Chang, Q., Xie, J., Liu, X., Xu, J., Li, D., Yuen, K., Peiris, J. & Guan, Y. (2003). Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003. *The Lancet*, 362(9393), 1353–1358.
118. Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E. & Munster, V. J. (2020). Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*, 382(16), 1564–1567.

119. Alsved, M., Nygren, D., Thuresson, S., Medstrand, P., Fraenkel, C. J. & Löndahl, J. (2022). SARS-CoV-2 in exhaled aerosol particles from COVID-19 cases and its association to household transmission. *Clinical Infectious Diseases*, 75(1), e50–e56.
120. Johansson MA, Quandelacy TM, Kada S (2021). SARS-CoV-2 transmission from people without COVID-19 symptoms. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2035057.
121. Meyerowitz, E. A., Richterman, A., Gandhi, R. T. & Sax, P. E. (2021). Transmission of SARS-CoV-2: A review of viral, host, and environmental factors. *Annals of Internal Medicine*, 174(1), 69–79.
122. Yu, I. T. S., Li, Y., Wong, T. W., Tam, W., Chan, A. T., Lee, J. H. W., Leung, D. Y. C. & Ho, T. (2004). Evidence of airborne transmission of the severe acute respiratory syndrome virus. *New England Journal of Medicine*, 350(17), 1731–1739.
123. Galmiche, S., Cortier, T., Charmet, T., Schaeffer, L., Chény, O., von Platen, C., Lévy, A., Martin, S., Omar, F., David, C., Mailles, A., Carrat, F., Cauchemez, S. & Fontanet, A. (2023). SARS-CoV-2 incubation period across variants of concern, individual factors, and circumstances of infection in France: a case series analysis from the ComCor study. *The Lancet Microbe*, 4(6), e409–e417.
124. Barbry, P., Sungnak, W., Huang, N., Bécavin, C., Berg, M., Queen, R., Litvinukova, M., Talavera-López, C., Maatz, H., Reichart, D., Sampaziotis, F., Worlock, K., Yoshida, M. & Barnes, J. (2020). SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nature Medicine*, 26(5), 681–687.
125. Miyara, M., Tubach, F., Pourcher, V., Morelot-Panzini, C., Pernet, J., Haroche, J., Lebbah, S., Morawiec, E., Gorochoy, G. & Amoura, Z. (2020). Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *European Respiratory Journal*, 56(1), 2001585.
126. Hamming, I., Timens, W., Bulthuis, M. L. C., Lely, A. T., Navis, G. J. & van Goor, H. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *The Journal of Pathology*, 203(2), 631–637.
127. Hikmet, F., Méar, L., Edvinsson, Å., Micke, P., Uhlén, M. & Lindskog, C. (2020). The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Molecular Systems Biology*, 16(7), e9610.
128. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F. & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417–1418.
129. Ziegler, C. G. K., Allon, S. J., Nyquist, S. K., Mbano, I. M., Miao, V. N., Tzouanas, C. N., Cao, Y., Yousif, A. S., Bals, J., Hauser, B. M., Feldman, J., Muus, C., Wadsworth, M. H., Kazer, S. W., Hughes, T. K., Doran, B., Gatter, G. J., Vukovic, M., Taliaferro, F. et al. (2020). SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*, 181(5), 1016–1035.e19.
130. Mangalmurti, N. & Hunter, C. A. (2020). Cytokine Storms: Understanding COVID-19. *Immunity*, 53(1), 19–25.

131. Guan, W., Ni, Z., Hu, Y., Liang, W., Ou, C., He, J., Liu, L., Shan, H., Lei, C., Hui, D. S. C., Du, B., Li, L., Zeng, G., Yuen, K., Chen, R., Tang, C., Wang, T., Chen, P., Xiang, J. & Zhong, N. (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*, 382(18), 1708–1720.
132. Treskova-Schwarzbach, M., Haas, L., Reda, S., Pilic, A., Borodova, A., Karimi, K., Koch, J., Nygren, T., Scholz, S., Schönfeld, V., Vygen-Bonnet, S., Wichmann, O. & Harder, T. (2021). Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. *BMC Medicine*, 19(1), 212.
133. Lechien, J. R., Chiesa-Estomba, C. M., De Siat, D. R., Horoi, M., Le Bon, S. D., Rodriguez, A., Dequanter, D., Blecic, S., El Afia, F., Distinguin, L., Chekkoury-Idrissi, Y., Hans, S., Delgado, I. L., Calvo-Henríquez, C., Lavigne, P., Falanga, C., Barillari, M. R., Cammaroto, G., Khalife, M., ... Saussez, S. (2020). Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 277, 2251–2261.
134. Caillard, S., Anglicheau, D., Matignon, M., Durrbach, A., Greze, C., Frimat, L., Thaumat, O., Legris, T., Moal, V., Westeel, P. F., Kamar, N., Gatault, P., Rieu, P., Snanoudj, R., Moulin, B. & French SOT COVID Registry. (2020). An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to COVID-19 in recipients of kidney transplants. *American Journal of Transplantation*, 20(11), 3004–3012.
135. Carfi, A., Bernabei, R. & Landi, F. (2020). Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603–605.
136. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehrawat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A. et al. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27(4), 601–615.
137. Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C., Sepulveda, R., Rebolledo, P. A., Cuapio, A. & Villapol, S. (2021). More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 11, 16144.
138. Nübel, J., Sarganas, G., Mikolajewska, A., Gubernath, J., Ducks, D., Heldt, K., Silva de Almeida, M., Hapke, U., Haas, W., Poethko-Müller, C. & Scheidt-Nave, C. (2022). Long COVID – eine Herausforderung für Public Health und Gesundheitsforschung. *Epidemiologisches Bulletin*, 44, 3–9.
139. Cutler, D. M. (2022). The economic cost of long COVID. *JAMA*, 328(20), 2030–2031.
140. Decaro, N., Vaccari, G., Lorusso, A., Lorusso, E., De Sabato, L., Patterson, E. I., Di Bartolo, I., Hughes, G. L., Teodori, L., Desario, C., Colaianni, M. L., Alfano, F., Fusco, G., Fazii, P. & Buonavoglia, C. (2021). SARS-CoV-2 infection in dogs and cats: facts and speculations. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 619207.

141. Ferasin, L., Fritz, M., Ferasin, H., Becquart, P., Corbet, S. & Ar Gouilh, M. (2021). Neurological manifestations of COVID-19 in cats: a case series. *Veterinary Record*, 189(3), e968.
142. Fernández-Bellon, H., Rodon, J., Fernández-Bernal, A., Fernandez-Sanchez, A., Vela, C., Pérez-Brodón, J., Majó, N. & Segalés, J. (2021). Neuropathological findings in SARS-CoV-2-infected cats. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(4), 2163–2170.
143. Frère, J. J., Serafini, R. A., Pryce, K. D., Zazhytska, M., Oishi, K., Golynger, I., Panis, M., Zimering, J., Horiuchi, S., Hoagland, D. A., Møller, R., Ruiz, A., Kodra, A., Overdevest, J. B., Canoll, P. D., Borczuk, A. C., Chandar, V., Bram, Y., Schwartz, R. E. & tenOever, B. R. (2022). SARS-CoV-2 infection in hamsters and humans results in lasting and unique systemic perturbations after recovery. *Science Translational Medicine*, 14(664), eabq3059.
144. Schlottau, K., Rissmann, M., Graaf, A., Schön, J., Sehl, J., Wylezich, C., Höper, D., Mettenleiter, T. C., Balkema-Buschmann, A., Harder, T., Grund, C., Hoffmann, D., Breithaupt, A. & Beer, M. (2020). SARS-CoV-2 in fruit bats, ferrets, pigs, and chickens: an experimental transmission study. *The Lancet Microbe*, 1(5), e218–e225.
145. Hammer, A. S., Quaade, M. L., Rasmussen, T. B., Fonager, J., Rasmussen, M., Mundbjerg, K., Lohse, L., Strandbygaard, B., Jørgensen, C. S., Alfaro-Núñez, A., Rosenstjerne, M. W., Boklund, A., Halasa, T., Fomsgaard, A. & Belsham, G. J. (2021). SARS-CoV-2 transmission between mink and humans, Denmark. *Emerging Infectious Diseases*, 27(2), 547–551.
146. Vlasova, A. N., Wang, Q., Jung, K., Langel, S. N., Malik, Y. S. & Saif, L. J. (2020). Porcine coronaviruses. In K. Malik, R. Singh & K. Dhama (Eds.), *Livestock Diseases and Management* (pp. 79–110). Springer.
147. Decaro, N., Campolo, M., Lorusso, A., Desario, C., Mari, V., Colaianni, M. L., Elia, G., Martella, V. & Buonavoglia, C. (2008). Experimental infection of dogs with a novel strain of canine coronavirus causing systemic disease and lymphopenia. *Veterinary Microbiology*, 128(3–4), 253–260.
148. Brown, M. A. (2011). Genetic determinants of pathogenesis by feline infectious peritonitis virus. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 143(3–4), 265–268.
149. Siegrist, A. A., Richardson, K. L., Ghai, R. R., Pope, B., Yeadon, J., Culp, B., Behravesh, C. B., Liu, L., Brown, J. A. & Boyer, L. V. (2023). Probable Transmission of SARS-CoV-2 from African Lion to Zoo Employees, Indiana, USA, 2021. *Emerging Infectious Diseases*, 29(6), 1102–1108.
150. World Health Organization (WHO). (2023). Therapeutics and COVID-19: living guideline. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2023.1> [Zugriff am: 13. März 2025].
151. Infectious Diseases Society of America (IDSA). (2024). IDSA guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/> [Zugriff am: 13. März 2025].
152. Hammond, J., Leister-Tebbe, H., Gardner, A., Abreu, P., Bao, W., Wisemandle, W., Baniecki, M., Hendrick, V. M., Damle, B., Simón-Campos, A., Pypstra, R. & Rusnak, J. M.

- (2022). Oral nirmatrelvir for high-risk, nonhospitalized adults with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 386(15), 1397–1408.
153. Gottlieb, R. L., Vaca, C. E., Paredes, R., Mera, J., Webb, B. J., Perez, G., Oguchi, G., Ryan, P., Nielsen, B. U., Brown, M., Hidalgo, A., Sachdeva, Y., Mittal, S., Osiyemi, O., Skarbinski, J., Juneja, K., Hyland, R. H., Osinusi, A., Chen, S. & Camus, G. (2022). Early remdesivir to prevent progression to severe Covid-19 in outpatients. *New England Journal of Medicine*, 386(4), 305–315.
 154. Bernal, A. J., Gomes da Silva, M. M., Musungaie, D. B., Kovalchuk, E., Gonzalez, A., Delos Reyes, V., Martín-Quiros, A., Caraco, Y., Williams-Diaz, A., Brown, M. L., Du, J., Pedley, A., Assaid, C., Strizki, J., Grobler, J. A., Shamsuddin, H. H., Tipping, R., Wan, H., Paschke, A. et al. (2022). Molnupiravir for oral treatment of Covid-19 in nonhospitalized patients. *New England Journal of Medicine*, 386(6), 509–520.
 155. U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2024). FDA announces revocation of Emergency Use Authorization for bebtelovimab. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-announces-revocation-emergency-use-authorization-bebtelovimab> [Zugriff am: 13. März 2025].
 156. European Medicines Agency (EMA). (2023). Evusheld (tixagevimab/cilgavimab): withdrawal of marketing authorisation. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/evusheld> [Zugriff am: 13. März 2025].
 157. RECOVERY Collaborative Group. (2021). Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 693–704.
 158. RECOVERY Collaborative Group. (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, 397(10285), 1637–1645.
 159. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2023). One Health toolkit for health officials managing animals with SARS-CoV-2. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/animals/toolkit.html> [Zugriff am: 13. März 2025].
 160. World Organisation for Animal Health (WOAH). (2024). SARS-CoV-2 in animals. <https://www.woah.org/en/disease/sars-cov-2/> [Zugriff am: 13. März 2025].
 161. Heniff, A. C., McAloose, D., Crook, E. & Harrison, T. M. (2024). SARS-CoV-2 morbidity, treatment interventions, and vaccination practices in tigers (*Panthera tigris* ssp) in North American zoos. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 262(7), 1–7.
 162. Cook, S., Wittenburg, L., Yan, V. C., Theil, J. H., Castillo, D., Reagan, K. L., Williams, S., Pham, C. D., Li, C., Muller, F. L. & Murphy, B. G. (2022). An Optimized Bioassay for Screening Combined Anticoronaviral Compounds for Efficacy against Feline Infectious Peritonitis Virus with Pharmacokinetic Analyses of GS-441524, Remdesivir, and Molnupiravir in Cats. *Viruses*, 14(11), 2429.
 163. Corman, V. M., Landt, O., Kaiser, M., Molenkamp, R., Meijer, A., Chu, D. K. W., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Schmidt, M. L., Mulders, D. G. J. C., Haagmans, B. L., van der Veer, B., van den Brink, S., Wijsman, L., Goderski, G., Romette, J. L., Ellis, J., Zambon,

M. et al. (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 25(3), 2000045.

164. Guo, W.-L., Jiang, Q., Ye, F., Li, S.-Q., Hong, C., Chen, L.-Y. & Li, S.-Y. (2020). Effect of throat washings on detection of 2019 novel coronavirus. *Clinical Infectious Diseases*, 71(8), 1980–1981.
165. Wölfel, R., Corman, V. M., Guggemos, W., Seilmaier, M., Zange, S., Müller, M. A., Niemeyer, D., Jones, T. C., Vollmar, P., Rothe, C., Hoelscher, M., Bleicker, T., Brünink, S., Schneider, J., Ehmann, R., Zwirgmaier, K., Drosten, C. & Wendtner, C. (2020). Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 581(7809), 465–469.
166. Tsang, N. N. Y., So, H. C., Ng, K. Y., Cowling, B. J., Leung, G. M. & Ip, D. K. M. (2021). Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(9), 1233–1245.
167. Tu, Y. P., Jennings, R., Hart, B., Cangelosi, G. A., Wood, R. C., Wehber, K., Verma, P., Vojta, D. & Berke, E. M. (2020). Swabs collected by patients or health care workers for SARS-CoV-2 testing. *New England Journal of Medicine*, 383(5), 494–496.
168. Chen, J. H. K., Yip, C. C. Y., Poon, R. W. S., Chan, K. H., Cheng, V. C. C., Hung, I. F. N., Chan, J. F. W., Yuen, K. Y. & To, K. K. W. (2020). Evaluating the use of posterior oropharyngeal saliva in a point-of-care assay for the detection of SARS-CoV-2. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 1356–1359.
169. Huber, M., Schreiber, P. W., Scheier, T., Audigé, A., Buonomano, R., Rudiger, A., Braun, D. L., Eich, G., Keller, D. I., Hasse, B., Böni, J., Berger, C., Günthard, H. F., Manrique, A. & Trkola, A. (2021). High efficacy of saliva in detecting SARS-CoV-2 by RT-PCR in adults and children. *Microorganisms*, 9(3), 642.
170. Rogers, A. A., Baumann, R. E., Borillo, G. A., Kagan, R. M., Batterman, H. J., Galdzicka, M. M. & Marlowe, E. M. (2020). Evaluation of transport media for SARS-CoV-2 molecular detection. *Journal of Clinical Microbiology*, 58(8), e00708-20.
171. Dinnes, J., Deeks, J. J., Berhane, S., Taylor, M., Adriano, A., Davenport, C., Dittrich, S., Emperador, D., Takwoingi, Y., Cunningham, J., Beese, S., Dretzke, J., Ferrante di Ruffano, L., Harris, I. M., Price, M. J., Taylor-Phillips, S., Hooft, L., Leeftang, M. M. G., Spijker, R. & Van den Bruel, A. (2021). Rapid, point-of-care antigen and molecular-based tests for diagnosis of SARS-CoV-2 infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD013705.
172. Mina, M. J., Parker, R. & Larremore, D. B. (2020). Rethinking Covid-19 test sensitivity — A strategy for containment. *New England Journal of Medicine*, 383(22), e120.
173. Krüttgen, A., Cornelissen, C. G., Dreher, M., Hornef, M. W., Imöhl, M. & Kleines, M. (2021). Comparison of four new commercial serologic assays for determination of SARS-CoV-2 IgG. *Journal of Clinical Virology*, 128, 104394.
174. Carl Roth GmbH + Co. KG. (o. J.). Firmenanschrift: Schoemperlenstraße 3–5, 76185 Karlsruhe, Deutschland.

175. Eppendorf SE. (o. J.). Firmenanschrift: Barkhausenweg 1, 22339 Hamburg, Deutschland.
176. Sigma-Aldrich Chemie GmbH. (o. J.). Firmenanschrift: Kappelweg 1, 91625 Schnelldorf, Deutschland.
177. Robert Koch-Institut (RKI). (o. J.). Nordufer 20, 13353 Berlin, Deutschland. <https://www.rki.de/>
178. AKW. Phylogenetische und genetische Analyse der untersuchten Wildkatzen; Bestätigung als Europäische Wildkatzen (*Felis silvestris*).
179. QIAGEN GmbH. (o. J.). Firmenanschrift: QIAGEN Straße 1, 40724 Hilden, Deutschland.
180. Schmittgen, T. D., Zakrajsek, B. A., Mills, A. G., Gorn, V., Singer, M. J. & Reed, M. W. (2000). Quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction to study mRNA decay: Comparison of endpoint and real-time methods. *Analytical Biochemistry*, 285(2), 194–204.
181. AniCon Labor GmbH. (o. J.). Firmenanschrift: Mühlenstraße 13, 49685 Höltinghausen, Deutschland.
182. Toussaint, J. F., Sailleau, C., Bréard, E., Zientara, S. & De Clercq, K. (2007). Bluetongue virus detection by two real-time RT-qPCRs targeting two different genomic segments. *Journal of Virological Methods*, 140(1–2), 115–123.
183. Wang, C., Horby, P. W., Hayden, F. G. & Gao, G. F. (2020). A novel coronavirus outbreak of global health concern. *The Lancet*, 395(10223), 470–473.
184. Hassanin, A., Grandcolas, P. & Veron, G. (2020). Covid-19: natural or anthropic origin? *Mammalia*, 85(1), 1–7.
185. Lam, T. T. Y., Jia, N., Zhang, Y. W., Shum, M. H. H., Jiang, J. F., Zhu, H. C., Tong, Y. G., Shi, Y. X., Ni, X. B., Liao, Y. S., Li, W. J., Jiang, B. G., Wei, W., Yuan, T. T., Zheng, K., Cui, X. M., Li, J., Pei, G. Q., Qiang, X. et al. (2020). Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*, 583, 282–285.
186. Zhang, S., Qiao, S., Yu, J., Zeng, J., Shan, S., Tian, L., Lan, J., Zhang, L. & Wang, X. (2021). Bat and pangolin coronavirus spike glycoprotein structures provide insights into SARS-CoV-2 evolution. *Nature Communications*, 12(1), 1607.
187. Overgaauw, P. A. M., Vinke, C. M., Hagen, M. A. E. & Lipman, L. J. A.: A one health perspective on the human–companion animal relationship with respect to SARS-CoV-2, *Viruses* 12(9), 1020 (2020).
188. Damas, J., Hughes, G. M., Keough, K. C., Painter, C. A., Persky, N. S., Corbo, M., Hiller, M., Koepfli, K., Pfenning, A. R., Zhao, H., Genereux, D. P., Swofford, R., Pollard, K. S., Ryder, O. A., Nweeia, M. T., Lindblad-Toh, K., Teeling, E. C., Karlsson, E. K. & Lewin, H. A. (2020). Broad host range of SARS-CoV-2 predicted by comparative and structural analysis of ACE2 in vertebrates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(36), 22311–22322.
189. Wessendorf, L., Richter, E., Schulte, B., Schmithausen, R. M., Exner, M., Lehmann, N., Coenen, M., Fuhrmann, C., Kellings, A., Hüsing, A., Jöckel, K. & Streeck, H. (2022).

Dynamics, outcomes and prerequisites of the first SARS-CoV-2 superspreading event in Germany in February 2020: a cross-sectional epidemiological study. *BMJ Open*, 12(4), e059809.

190. Robert Koch-Institut (RKI). (2021). COVID-19-Dashboard. <https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4> [Zugriff am: 31. März 2021].
191. Umar, S., Muhammad, S., Gao, D. & Chen, P. (2024). SARS-CoV-2 reverse zoonosis among cats in China: A One Health investigation. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 18(5), e13299.
192. Chen, C., Martins, M., Nooruzzaman, M., Yettapu, D., Diel, D. G., Reinhart, J. M., Urbasic, A., Robinson, H., Varga, C. & Fang, Y. (2024). Spatial and temporal clustering of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Illinois household cats, 2021–2023. *PLoS One*, 19(5), e0299388.
193. Thongyuan, S., Thanongsaksrikul, J., Srimanote, P., Phongphaew, W., Eiamcharoen, P., Thengchaisri, N., Bosco-Lauth, A., Decaro, N. & Yodsheewan, R. (2024). Seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in cats during five waves of COVID-19 epidemic in Thailand and correlation with human outbreaks. *Animals*, 14(5), 761.
194. Choi, A., Stout, A. E., Rollins, A., Wang, K., Guo, Q., Javier, A. J., Kennedy, M., Wagner, B. & Whittaker, G. R. (2024). SARS-CoV-2 serosurvey of healthy, privately owned cats presenting to a New York City animal hospital in the early phase of the COVID-19 pandemic (2020–2021). *bioRxiv*.
195. Chiba, S., Halfmann, P. J., Hatta, M., Maemura, T., Fan, S. & Armbrust, T. (2021). Protective immunity and persistent lung sequelae in domestic cats after SARS-CoV-2 infection. *Emerging Infectious Diseases*, 27(2), 660–663.
196. Bae, J., Ro, C., Kang, Y., Ga, E., Na, W. & Song, D. (2023). Human-to-animal transmission of SARS-CoV-2, South Korea, 2021. *Emerging Infectious Diseases*, 29(5), 1052–1054.
197. Kristianingrum, Y. P., Untari, T. & Kusumawati, A. (2023). Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 detection in domestic animals as a reservoir for the virus transmission to humans in Yogyakarta, Indonesia. *Veterinary World*, 16(2), 341–346.
198. Seekings, A. H., Shipley, R., Byrne, A. M. P., Shukla, S., Golding, M., Amaya-Cuesta, J., Goharriz, H., Vitores, A. G., Lean, F. Z. X., James, J., Núñez, A., Breed, A., Frost, A., Balzer, J., Brown, I. H., Brookes, S. M. & McElhinney, L. M. (2024). Detection of SARS-CoV-2 Delta Variant (B.1.617.2) in Domestic Dogs and Zoo Tigers in England and Jersey during 2021. *Viruses*, 16(4), 617.
199. Bartlett, S. L., Koeppel, K. N., Cushing, A. C., Bellon, H. F., Almagro, V., Gyimesi, Z. S., Thies, T., Hård, T., Denitton, D., Fox, K. Z., Vodička, R., Wang, L. & Calle, P. P. (2023). Global retrospective review of severe acute respiratory syndrome SARS-CoV-2 infections in nondomestic felids: March 2020–February 2021. *Journal of Zoo and Wildlife Medicine*, 54(3), 607–616.
200. Gonzales, A. T., Gonzales, J. B., Espejo, T. S., Galarza, M. L., Cueva, C. R., Huamán, D. C., Espinoza, L. L. & Hernández, A. M. (2024). Possible spreading of SARS-CoV-2 from humans to captive non-human primates in the Peruvian Amazon. *Animals*, 14(5), 732.

201. Tazerji, S. S., Gharieb, R., Ardestani, M. M., Akhtardanesh, B., Kabir, F., Vazir, B., Duarte, P. M., Saberi, N., Khaksar, E., Haerian, S. & Fawzy, M. (2024). The risk of pet animals in spreading severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and public health importance: An updated review. *Veterinary Medicine and Science*, 10(1), e1320.
202. Yen, H., Sit, T. H. C., Brackman, C. J., Chuk, S. S. Y., Gu, H., Tam, K. W. S., Law, P. Y. T., Leung, G. M., Peiris, M., Poon, L. L. M., Cheng, S. M. S., Chang, L. D. J., Krishnan, P., Ng, D. Y. M., Liu, G. Y. Z., Hui, M. M. Y., Ho, S. Y., Su, W., Sia, S. F., Yung, L. (2022). Transmission of SARS-CoV-2 delta variant (AY.127) from pet hamsters to humans, leading to onward human-to-human transmission: a case study. *Lancet*, 399(10329), 1070–1078.
203. Bae, D., Yang, J., Moon, S., Kim, W. H., Yoo, D., Park, C., Shin, Y., Kang, H., Tark, D., Oh, Y. & Cho, H. (2023). Demonstration of SARS-CoV-2 exposure in Korean native cattle and Korean native black goats in Korea. *Animals*, 13(22), 3498.
204. Pickering, B. S., Smith, G., Pinette, M. M., Embury-Hyatt, C., Moffat, E., Marszal, P. & Lewis, C. E. (2021). Susceptibility of domestic swine to experimental infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. *Emerging Infectious Diseases*, 27(1), 104–112.
205. Zhuang, J., Yan, Z., Zhou, T., Li, Y. & Wang, H. (2024). The role of receptors in the cross-species spread of coronaviruses infecting humans and pigs. *Archives of Virology*, 169(2), 35.
206. Worobey, M., Levy, J. I., Serrano, L. M., Crits-Christoph, A., Pekar, J. E., Goldstein, S. A., Rasmussen, A. L., Kraemer, M. U. G., Newman, C., Koopmans, M. P. G., Suchard, M. A., Wertheim, J. O., Lemey, P., Robertson, D. L., Garry, R. F., Holmes, E. C., Rambaut, A. & Andersen, K. G. (2022). The Huanan Seafood Wholesale Market in Wuhan was the early epicenter of the COVID-19 pandemic. *Science*, 377(6609), 951–959.
207. Jemeršić, L., Lojkić, I., Krešić, N., Keros, T., Zelenika, T. A., Jurinović, L., Skok, D., Bata, I., Boras, J., Habrun, B. & Brnić, D. (2021). Investigating the presence of SARS-CoV-2 in free-living and captive animals. *Pathogens*, 10(6), 635.
208. Tan, Z. H., Yong, K. Y. & Shu, J. (2024). Predicting potential SARS-CoV-2 spillover and spillback in animals. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 57(2), 225–237.
209. Porter, S. M., Hartwig, A. E., Bielefeldt-Ohmann, H., Bosco-Lauth, A. M. & Root, J. J. (2022). Susceptibility of wild canids to SARS-CoV-2. *Emerging Infectious Diseases*, 28(9), 1852–1855.
210. Freuling, C. M., Breithaupt, A., Müller, T., Sehl, J., Balkema-Buschmann, A., Rissmann, M., Klein, A., Wylezich, C., Höper, D., Wernike, K., Aebischer, A., Hoffmann, D., Friedrichs, V., Dorhoi, A., Groschup, M. H., Beer, M. & Mettenleiter, T. C. (2020). Susceptibility of raccoon dogs for experimental SARS-CoV-2 infection. *Emerging Infectious Diseases*, 26(12), 2982–2985.
211. Mykytyn, A. Z., Lamers, M. M., Okba, N. M. A., Breugem, T. I., Schipper, D., van den Doel, P. B., van Run, P., van Amerongen, G., de Waal, L., Koopmans, M. P. G., Stittelaar, K. J., van den Brand, J. M. A. & Haagmans, B. L. (2021). Susceptibility of rabbits to SARS-CoV-2. *Emerging Microbes & Infections*, 10(1), 1–7.

212. Zhao, X., Chen, D., Szabla, R., Zheng, M., Li, G., Du, P., Zheng, S., Li, X., Song, C., Li, R., Guo, J., Junop, M., Zeng, H. & Lin, H. (2020). Broad and differential animal angiotensin-converting enzyme 2 receptor usage by SARS-CoV-2. *Journal of Virology*, 94(18), e00940-20.
213. Deng, J., Jin, Y., Liu, Y., Sun, J., Hao, L., Bai, J., Huang, T., Lin, D., Jin, Y. & Tian, K. (2020). Serological survey of SARS-CoV-2 for experimental, domestic, companion and wild animals excludes intermediate hosts of 35 different species of animals. *Transboundary and Emerging Diseases*, 67(4), 1745–1749.
214. Guo, Q., Li, M., Wang, C., Wang, P., Fang, Z., Tan, J., Wu, S., Xiao, Y. & Zhu, H. (2020). Host and infectivity prediction of Wuhan 2019 novel coronavirus using deep learning algorithm. *bioRxiv*.
215. Van Aart, A. E., Velkers, F. C., Fischer, E. A. J., Broens, E. M., Egberink, H., Zhao, S., Engelsma, M., de Honing, R. W. H., Harders, F., de Rooij, M. M. T., Radstake, C., Meijer, P. A., Oude Munnink, B. B., de Rond, J., Sikkema, R. S., van der Spek, A. N., Spierenburg, M., Wolters, W. J., Molenaar, R. J. & Smit, L. A. M. (2022). SARS-CoV-2 infection in cats and dogs in infected mink farms. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(5), 3001–3007.
216. Shriner, S. A., Ellis, J. W., Root, J. J., Roug, A., Stopak, S. R., Wiscomb, G. W., Zierenberg, J. R., Ip, H. S., Torchetti, M. K. & DeLiberto, T. J. (2021). SARS-CoV-2 exposure in escaped mink, Utah, USA. *Emerging Infectious Diseases*, 27(3), 988–990.
217. Sikkema, R. S., Begeman, L., Janssen, R., Wolters, W. J., Geurtsvankessel, C., de Bruin, E., de Honing, R. W. H., Eblé, P., van der Poel, W. H. M., van den Brand, J. M. A., Slaterus, R., La Haye, M., Koopmans, M. P., Velkers, F. & Kuiken, T. (2022). Risks of SARS-CoV-2 transmission between free-ranging animals and captive mink in the Netherlands. *Transboundary and Emerging Diseases*, 69(6), 3339–3349.
218. Ji, W., Wang, W., Zhao, X., Zai, J. & Li, X. (2020). Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 433–440.
219. Cerino, P., Buonerba, C., Brambilla, G., Atripaldi, L., Tafuro, M., Di Concilio, D., Vassallo, L., Lo Conte, G., Cuomo, M. C., Maiello, I., D'Auria, J., Cardinale, D., Viscardi, M., Rofrano, G., Gallo, A., Brusco, P., Pizzolante, A., Cicalese, V., Galdi, P. et al. (2021). No detection of SARS-CoV-2 in animals exposed to infected keepers: results of a COVID-19 surveillance program. *Future Science OA*, 7(7), FSO711.
220. AboElkhair, M. A., Ahmed, M. M., Moustapha, A. E. D. H., Zaki, A. M., El-Nagggar, R. F., Elhamouly, M. & Anis, A. (2023). Monitoring SARS-CoV-2 infection in different animal species and human in Egypt during 2020–2021. *Biologia*, 78(9), 2385–2391.
221. Shi, J., Wen, Z., Zhong, G., Yang, H., Wang, C., Huang, B., Liu, R., He, X., Shuai, L., Sun, Z., Zhao, Y., Liu, P., Liang, L., Cui, P., Wang, J., Zhang, X., Guan, Y., Tan, W., Wu, G. et al. (2020). Susceptibility of ferrets, cats, dogs, and other domesticated animals to SARS-coronavirus 2. *Science*, 368(6494), 1016–1020.

222. Berhane, Y., Suderman, M., Babiuk, S. & Pickering, B. (2021). Susceptibility of turkeys, chickens and chicken embryos to SARS-CoV-2. *Transboundary and Emerging Diseases*, 68(6), 3038–3042.
223. Suarez, D. L., Pantin-Jackwood, M. J., Swayne, D. E., Lee, S. A., DeBlois, S. M. & Spackman, E. (2020). Lack of susceptibility to SARS-CoV-2 and MERS-CoV in poultry. *Emerging Infectious Diseases*, 26(12), 3074–3076.
224. Barr, I. G., Rynehart, C., Whitney, P. & Druce, J. (2020). SARS-CoV-2 does not replicate in embryonated hen's eggs or in MDCK cell lines. *Eurosurveillance*, 25(25), 2001122.
225. Peka, M. & Balatsky, V. (2023). Analysis of RBD-ACE2 interactions in livestock species as a factor in the spread of SARS-CoV-2 among animals. *Veterinary and Animal Science*, 21, 100303.
226. Khalil, A. M., Martinez-Sobrido, L. & Mostafa, A. (2024). Zoonosis and zoonanthroponosis of emerging respiratory viruses. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1291729.
227. Iglesias-Osores, S. & Saavedra-Camacho, J. L. (2020). Will SARS-CoV-2 cause diseases in poultry? *Scientia Agropecuaria*, 11(2), 281.
228. Pusterla, N., Lawton, K. & Barnum, S. (2024). Investigation of the seroprevalence to equine coronavirus and SARS-CoV-2 in healthy adult horses recently imported to the United States. *The Veterinary Quarterly*, 44(1), 1–6.
229. Nicola, M., Alsafi, Z., Sohrabi, C., Kerwan, A., Al-Jabir, A., Iosifidis, C., Agha, M. & Agha, R. (2020). The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *International Journal of Surgery*, 78, 185–193.
230. Bundesgesetzblatt. (2020). Gesetz zum Schutz der Bevölkerung bei einer epidemischen Lage von nationaler Tragweite. *Bundesgesetzblatt Jahrgang 2020 Teil I Nr. 14*, ausgegeben zu Bonn am 27. März 2020, S. 587–592.
231. Bashor, L., Gagne, R. B., Bosco-Lauth, A., Stenglein, M. & VandeWoude, S. (2022). Rapid evolution of SARS-CoV-2 in domestic cats. *Virus Evolution*, 8(2), veac092.

8. Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich:

„Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, die in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Gießen, den 01.04.2026

Marie-Christin Apfel

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Lierz für die Überlassung des spannenden Themas sowie die Möglichkeit, die experimentellen Arbeiten am Institut für Vögel, Reptilien, Amphibien und Fische durchzuführen und die dafür notwendige Infrastruktur zu nutzen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Benjamin Lamp, der mich auf einem nicht immer einfachen Weg als Doktorandin aufgenommen und mir die erfolgreiche Fertigstellung dieser Arbeit ermöglicht hat. Seine fachliche Unterstützung, seine Geduld sowie seine Offenheit – insbesondere im Hinblick auf die Einbindung bereits erarbeiteter praktischer Anteile – waren für das Gelingen dieser Dissertation von entscheidender Bedeutung.

Ich danke dem Promotionsausschuss sowie Herrn Prof. Dr. Joachim Geyer für die hilfreichen Hinweise und die Unterstützung im Verlauf des Promotionsverfahrens. Ebenso möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Stefan Arnhold für seine motivierenden Worte danken, die mich insbesondere in herausfordernden Phasen bestärkt haben.

Mein Dank gilt zudem Frau Sabine Baloditis aus dem Promotionssekretariat, die jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand und eine große Unterstützung in organisatorischen Fragen war.

Herrn Henning Bischoff von Anicon danke ich für die stets schnellen Rückmeldungen sowie die konstruktiven Lösungsansätze bei fachlichen Fragestellungen.

Ein weiterer Dank gilt Frau Dr. Katrin Heipertz, Frau Ilka Pissin und Herrn Dr. med. vet. Klaus Renner sowie den zugehörigen Teams für ihr großes Engagement bei der Probensammlung an Haus- und Wildtieren und die sorgfältige Dokumentation der Proben.

Ebenso danke ich meinen Kolleginnen Katharina M. Westhoff und Eva Marie Famira-Parcsetich für ihre tatkräftige Unterstützung, ihre Energie – auch während intensiver Arbeitsphasen – sowie für die Bereitstellung von Proben aus Wildtieruntersuchungen.

Allen Kolleginnen und Kollegen der Klinik für Vögel, Reptilien, Amphibien und Fische danke ich für die kollegiale Zusammenarbeit und die vielfältige Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Von Herzen danke ich meinen Freundinnen Laura Endruschat, Nancy Prochaska, Anne Weber, Melanie Lindt und Jessica Bundschuh für ihre langjährige Begleitung. Ihr Zuspruch, ihre Motivation und ihre Unterstützung haben mir in vielen Phasen dieser Arbeit sehr geholfen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Partner, Artur Hasilbach, der mich während der gesamten Zeit dieser Dissertation in allen Höhen und Tiefen begleitet hat. Seine Geduld, sein

Verständnis und seine stetige Ermutigung haben maßgeblich dazu beigetragen, dass ich diesen Weg erfolgreich gehen konnte.

Die Entstehung dieser Dissertation war mit verschiedenen Herausforderungen verbunden. Umso dankbarer bin ich für die vielfältige Unterstützung, die ich auf diesem Weg erfahren durfte.