

# West Nile-Virus-Infektion beim Pferd – ein Überblick

Sabita D. Stöckle, Judith C. Winter und Heidrun Gehlen

Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie, Freie Universität Berlin

**Zusammenfassung:** Das Arbovirus West Nile Virus (WNV) kann tödlich verlaufende Enzephalitiden bei Mensch und Pferd auslösen. Menschen und Pferde sind sogenannte „Dead-end hosts“, die von Moskitos infiziert werden. Hauptwirte des WNV sind Vögel. Beim Pferd verläuft eine Infektion mit WNV häufig klinisch inapparent, wohingegen ca. 8% der Pferde klinische Symptome entwickeln. Diese sind zunächst unspezifisch und werden im Verlauf typisch für eine Polioenzephalomyelitis. Eine rein klinische Diagnose der bei Vogel und Pferd anzeigepflichtigen Tierseuche ist nicht möglich. Es kann entweder ein Nachweis des Virusgenoms oder ein Nachweis von spezifischen Antikörpern erfolgen, welcher vom Nationalen Referenzlabor bestätigt werden muss. Im Jahr 2017 wurden in Europa insgesamt 127 Fälle von WNV bei Pferden registriert, im Jahr 2018 lag die Zahl der berichteten Fälle bereits bei 285. Der erste Fall bei einem Pferd in Deutschland wurde im September 2018 bestätigt. In bereits betroffenen Gebieten wie beispielsweise Berlin-Brandenburg, Sachsen-Anhalt und Sachsen wird daher die Impfung gegen WNV empfohlen.

**Schlüsselwörter:** West Nile-Virus, anzeigepflichtige Tierseuchen, Arboviren

## West Nile Virus infection in the horse – an overview

The arbovirus West Nile Virus (WNV) can cause fatal encephalitis in horses and humans. WNV belongs to the family Flaviviridae and the genus Flavivirus. It was first described in 1937 in the West Nile district in Uganda. The diameter of the single strand, enveloped RNA virus with a nucleocapsid is approximately 50 nm. Horses and humans are so-called “dead-end hosts” that are infected by mosquitos but cannot infect mosquitos in return. The most important vector is *Culex pipiens*. The main host of WNV are birds, which transmit the virus to the mosquito, while it feeds on them. Birds like sparrows can have a high titer, but show no clinical signs. Others like raptors and corvidae become diseased and might die. Many infected horses do not develop any clinical signs, whereas approximately 8% develop neurological disease. At the beginning, clinical signs are rather nonspecific and include depression, anorexia, and fever. The developing neurological signs are typical for a polioencephalomyelitis. These include ataxia with stumbling, staggering, and a wobbly gait. Horses can also show circling, weakness of the hindlimbs, paralysis of one or more limbs, muscle fasciculations, proprioceptive deficits blindness, pendant lip or paralysis of the lip, and teeth grinding. These signs can progress to recumbency or to acute death. A dysfunction of the autonomous nervous system can lead to respiratory arrest and to disturbances in the gastrointestinal system. There is no specific therapy of WNV infection so far. Antiviral medications do not have a reliable effect. Recommendations include the administration of flunixin-meglumine (1.1 mg/kg IV BID), tranquilizers (acepromazin: 0.02 mg/kg IV or 0.05 mg/kg IM) to relieve fear as well as sedatives (detomidine: 0.02–0.04 mg/kg IV) for prolonged quieting. In the recumbent horse, therapy is usually more aggressive and can include mannitol (0.25–2 mg/kg IV SID) and dexamethasone – sodium (0.05–0.1 mg/kg IV SID). Improvement is usually seen within 3–7 days, but 30% of the horses experience a relapse of clinical signs. WNV encephalitis cannot be diagnosed solely on a clinical basis. The clinical suspicion always has to be confirmed by a laboratory diagnosis. Organic disorders can be excluded using routine laboratory tests. The infection with WNV can be proven by the detection of the virus genome (PCR) or by detecting specific IgM-antibodies (ELISA). As viremia is short in horses, the PCR often yields false negative results. As the infection of a bird or horse with WNV is a notifiable disease in Germany, the national reference laboratory (Nationales Referenzlabor am Friedrich Loeffler Institut) has to confirm the diagnosis. Since 2008, WNV outbreaks have been reported more frequently and the incidence of neuroinvasive disease in humans and animals has also increased. In 2017, 204 cases were reported in Europe, of which 23 were fatal. In horses, 127 cases were registered. The incidence of WNV infection in horses was 285 in the EU in 2018. In Germany, the first WNV infection in a horse was confirmed on the 21st of September 2018 in the county Elbe-Elster (Brandenburg). The second case was detected in the county Salzlandkreis (Sachsen-Anhalt). The vaccination of horses, especially in concerned regions, is highly recommended. The initial immunization should be accomplished before the beginning of the mosquito season (end of May).

**Keywords:** West Nile Virus, reportable disease, arbovirus

**Zitation:** Stöckle S. D., Winter J. C., Gehlen H. (2019) West Nile-Virus-Infektion beim Pferd – ein Überblick. *Pferdeheilkunde* 35, 240–245; DOI 10.21836/PEM20190305

**Korrespondenz:** Sabita Diana Stöckle, Klinik für Pferde, Allgemeine Chirurgie und Radiologie, Freie Universität Berlin, Oertzenweg 19b, 14163 Berlin; s.d.stoeckle@fu-berlin.de

**Eingereicht:** 28. März 2019 | **Akzeptiert:** 18. April 2019

## Virologie

Das West Nile Virus (WNV) gehört zur Familie der Flaviviridae und zum Genus Flavivirus (*Delcambre and Long* 2014). Es handelt sich um sphärische, behüllte, im Durchmesser 50 nm große Einzelstrang RNA-Viren mit Nucleocapsid (*Mukhopadhyay et al.* 2005, *Lindenbach et al.* 2007, *Li et al.* 2008). WNV wird

zwischen Vögeln und Moskitos, insbesondere *Culex pipiens*, übertragen (*Balenghien et al.* 2011). Neuere Studien haben belegt, dass sowohl deutsche als auch britische Moskitos WNV übertragen können (*Blagrove et al.* 2016, *Leggiewie et al.* 2016) und dass diese auch in Gebieten mit Pferdehaltungen auftreten (*Chapman et al.* 2017). Das West Nile Virus hat durch seine Wirts- und Vektorenbreite die weiteste geografi-

sche Verbreitung der durch Moskitos übertragenen Flaviviren (Pradier et al. 2012). Bei Sperlingsvögeln, wie beispielsweise den Hausspatzen, können zum Teil hohe Virustiter beobachtet werden, ohne dass diese Krankheitssymptome zeigen; Greifvögel und Krähenartige erkranken hingegen häufig schwer mit tödlichem Ausgang (LaDeau et al. 2007). Da eine radiale Ausbreitung der WNV-Epidemien beobachtet werden kann, sind vermutlich lokal ansässige Vögel, beispielsweise Sperlinge, Reservoirwirte (Rappole and Hubálek 2003). Ausbrüche in weiterer Entfernung scheinen durch Zugvögel verursacht zu werden (Bakonyi et al. 2006). Pferde und Menschen sind sogenannte „Fehlwirte“ oder „Dead-end hosts“, die keine ausreichende Virämie entwickeln, um weitere naive Moskitos erfolgreich zu infizieren (Bunning et al. 2002, Balenghien et al. 2011, Amraoui et al. 2012).

## Epidemiologie

Das West Nile Virus (WNV) wurde erstmals 1937 im West-Nil-Distrikt im nördlichen Uganda beim Menschen während einer Studie zur Bestimmung der Endemiezone von Gelbfieber isoliert (Smithburn et al. 1940). In den 1950er Jahren folgte die Virusisolierung in Israel und Ägypten bei erkrankten Patienten (Melnick et al. 1951, Bernkopf et al. 1953). Ein saisonaler Peak dieser Erkrankung im Hochsommer sowie ein enzootischer Zyklus Moskitos und Vögel betreffend wurde auch hier schon vermutet (Taylor et al. 1956). Auch das Potenzial des Virus, bei Pferden schwere Erkrankungen hervorzurufen, wurde damals bereits beschrieben (Taylor et al. 1956, Joubert et al. 1970, Murgue et al. 2001). Bis zu den 1990er Jahren wurde – obwohl das Virus bereits in Ägypten, Israel, Frankreich, Südafrika, Russland, Spanien, Indien und Australien isoliert wurde (Jupp et al. 1986, Hubálek and Halouzka 1999, Sejvar 2003) – nicht von einer Bedrohung für die menschliche Gesundheit ausgegangen, da sich die Infektionen häufig nur durch Kopfschmerzen und Fieber äußerten (Taylor et al. 1956, Sejvar 2003). In den späten 1990er Jahren wurde das Virus zunehmend in Europa und im Mittleren Osten isoliert, zudem kam es zu einer Häufung neurologischer Erkrankungen (Tsai et al. 1998, Sejvar 2003). Seit 2008 gibt es zunehmend Ausbrüche von WNV, die mit einem Anstieg neuroinvasiver Erkrankungen bei Mensch und Tier einhergehen (Danis et al. 2011, Fraser and Spiteri 2011). Insgesamt gab es 2017 in Europa 204 Fälle von West Nile Infektionen beim Menschen, von denen 23 tödlich verliefen. Bei den Equiden wurden 127 Fälle registriert (Phipps et al. 2018). Im Jahr 2018 wurden in der EU 2083 Fälle von West Nile Infektionen beim Menschen dokumentiert. Dies übersteigt die Inzidenz der vorhergehenden 7 Jahre ( $n = 1832$ , ECDC 2018). Insgesamt wurde im Jahr 2018 EU-weit von 285 Fällen von West Nile Infektionen beim Pferd berichtet. Diese traten unter anderem in Italien (149), Ungarn (91), Griechenland (15), Frankreich (13), Spanien (9), Österreich (2), Rumänien (2), Deutschland (2), Slowenien (1) und Portugal (1) auf (ECDC 2018). In Deutschland wurde der erste Fall einer WNV Infektion bei einem Pferd aus dem Landkreis Elbe-Elster (Brandenburg) am 21.9.2018 vom FLI bestätigt (Friedrich Loeffler Institut 2018). Ein weiterer Fall folgte Anfang Oktober im Salzlandkreis (Sachsen-Anhalt). Es ist davon auszugehen, dass der überdurchschnittlich heiße Sommer im Jahr 2018 die weitere geografische Ausbreitung und somit auch die Vermehrung des Virus begünstigt hat (Paz 2015). Für Europa konnte beispielsweise gezeigt werden, dass ausreichende Wasserflächen im Juni, Temperaturanomalien im Juli, sowie

Sumpfbereiche und Zugvogelrouten sowie das Vorhandensein von WNV in vorherigen Jahren mit neuen Fällen assoziiert sind (Tran et al. 2014).

## Krankheit beim Pferd

### Symptome

Bei einer Infektion mit einer neurotrophen Linie des WNV kann es zur Ausprägung neurologischer Infektionen kommen (Guthrie et al. 2003, Grosenbaugh et al. 2004). Wie auch beim Menschen, kann die Infektion mit dem WNV beim Pferd asymptomatisch erfolgen (Guthrie et al. 2003). Etwa 8% der Pferde entwickeln klinische Symptome (Gardener et al. 2007). Diese können häufig zunächst Fieber ( $38,6\text{--}39,4^\circ\text{C}$ ), Anorexie und Depression (Porter et al. 2003) sein. Auch Kolik wurde als erstes klinisches Zeichen beschrieben (Pantheir et al. 1966, Snook et al. 2001, Porter et al. 2003, Schuler et al. 2004). Die sich entwickelnden neurologischen Symptome sind typisch für eine Polioenzephalomyelitis. Diese beinhalten Ataxie mit Stolpern, Schwanken, wackeligen Gang kombiniert mit Kreislaufen, Hinterhandschwäche, Paralyse einer oder mehrerer Gliedmaßen, Muskelfaszikulationen, propriozeptive Defizite, Blindheit, hängender Lippe oder Paralyse der Lippe, Zähneknirschen. In einigen Fällen kann es zum Festliegen oder zu akutem Versterben kommen (Delcambre and Long 2014, Pare and Moore 2018).

Typisch für eine WNV-Enzephalomyelitis sind Muskelfaszikulationen und Persönlichkeitsänderungen. Die Kopfnerven zeigen häufig über kurze Perioden eine Funktionsstörung, sodass es zu einer Kopfschiefhaltung, einem reduzierten Zungentonus und einer schiefen Nüster kommen kann. Auch Dysphagien wurden beschrieben (Delcambre and Long 2014). Eine Dysfunktion des autonomen Nervensystems kann zu einem Atemstillstand und Störungen im Gastrointestinaltrakt führen (Wang et al. 2011). Selten wird von einem Cauda Equina Syndrom mit Strangurie und Kotabsatzstörungen berichtet (Delcambre and Long 2014).

Kombination, Dauer und Schweregrad der Symptome können stark variieren. Viele Pferde zeigen eine Besserung der Symptome innerhalb von 3–7 Tagen. Wenn sich der Zustand des Pferdes deutlich verbessert, kann eine vollständige Erholung innerhalb von 1–6 Monaten erfolgen. Trotzdem können Ataxie und Schwäche bestehen bleiben. Auch wurde bereits beschrieben, dass die durch die Erkrankung ausgelösten Persönlichkeitsänderungen sowie persistierende Abgeschlagenheit bei Belastung persistieren können (Wilson 2005, Delcambre and Long 2014).

In den USA zeigen bis zu 30% der Patienten innerhalb der ersten 7–10 Tage nach der klinischen Verbesserung ein Rezidiv. Bis zu 30% aller betroffenen Pferde entwickeln eine komplette Paralyse einer oder mehrere Gliedmaßen (Delcambre and Long 2014).

### Diagnostik

Eine Infektion mit WNV ist bei einem Vogel und Pferd anzeigepflichtig. Die Diagnose muss daher vom Nationalen Referenzlabor am Friedrich Loeffler Institut bestätigt werden.

Eine rein klinische Diagnostik des WNV ist nicht möglich. Organische Ursachen wie beispielsweise eine Leberinsuf-

fizienz können mit Routinelaboruntersuchungen ausgeschlossen werden. An WNV erkrankte Pferde können eine geringgradige absolute Lymphopenie, erhöhte Muskelenzyme und eine Hyponatriämie aufweisen (Delcambre and Long 2014). In der Cerebrospinalflüssigkeit liegt häufig eine Xanthochromie, ein erhöhter Proteingehalt sowie mononukleäre Pleiozytose vor (Wamsley et al. 2002). Das Virus kann mittels qRT-PCR (Virusgenom) aus EDTA-Blut nachgewiesen werden. Der Nachweis von Antikörpern erfolgt aus dem Serum. Zurzeit ist ein ELISA zum Nachweis von Antikörpern vom Friedrich Löffler Institut zugelassen (ID Screen® West Nile Competition Multi-species von IDVet, Grabels/Frankreich). Eine Unterscheidung, ob die nachgewiesenen Antikörper aus einer Impfung oder einer Feldinfektion entstanden sind (DIVA = differentiation of infected from vaccinated animals), ist derzeit nicht möglich (Ständige Impfkommision Veterinärmedizin 2018). Beim Antikörpernachweis wird zwischen dem Nachweis von IgM und IgG unterschieden. IgM wird als Reaktion auf eine akute Infektion gebildet und bleibt etwa drei Monate nachweisbar. Alternativ kann neben der IgM Bestimmung eine gepaarte Serumprobe genutzt werden. Bei der gepaarten Serumprobe, bei der zwei Serumproben im Abstand von 4 Wochen entnommen werden, wird ein etwa 4-facher Titeranstieg der IgG Antikörper zur Diagnosestellung genutzt, wenn die Pferde nachweislich geimpft wurden. Postmortal eignen sich als Proben auch Organproben, wie beispielsweise Milz- oder Gehirngewebe (Friedrich Loeffler Institut 2018).

Wichtig ist es zu beachten, dass bei einer Infektion mit WNV die Virämiephase relativ kurz ist. In der Regel treten die klinischen Symptome erst nach dem Ende der Virämiephase auf, daher kann es möglich sein, dass das Virus bei Beginn der zentralnervösen Symptome nicht mehr im Blut nachweisbar ist (Ständige Impfkommision Veterinärmedizin 2018). Empfohlene Diagnostik ist daher ein ELISA, der Antikörper gegen West Nile im Serum bestimmt. Hierbei unterscheidet man eine Screeninguntersuchung, bei der nach IgM und IgG gegen West Nile Virus gesucht wird und eine Bestätigungsuntersuchung, bei der nur IgM bestimmt wird. Die Diagnose der akuten Infektion wird über den Nachweis von IgM gestellt. IgM-Antikörper sind etwa 3 Monate lang nachweisbar. IgG-Antikörper werden auch nach einer Impfung gebildet. Labore, die die Bestimmung dieser Antikörper anbieten, sind in Tabelle 1. aufgelistet.

**Tab. 1** WNV-Diagnostik anbietende Labore | Laboratories offering WNV diagnostics

Labor	Durchgeführter Test	Benötigtes Probenmaterial	Dauer	Kosten (zzgl. MwSt, für Tierarzt)
Synlab	ELISA (IgG/ IgM)	1 ml Serum	2–3 Tage	IgG/IgM*: 64,20 € Nur IgM: 40 €
Böse	ELISA (IgG/IgM)	0,5–1 ml Serum	1–2 Tage	IgG/IgM*: 60 € Nur IgM: 40 €
Laboklin	ELISA (IgG /IGM)	0,5 ml Serum	2–3 Tage	68 €
	Kleines Neurologieprofil (ELISA zum Nachweis von WNV IgG/ IgM* und FSME IgG/ IgM)	0,5 ml Serum	2–3 Tage	98 €
	PCR	EDTA-Blut Liquor Gewebeproben	1–2 Tage	62 €

\*Zum jetzigen Zeitpunkt ist offiziell kein ELISA gegen WNV IgM Antikörper in Deutschland zugelassen

WNV IgG ELISAs zeigen häufig Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren, wie beispielsweise dem FSME Virus (Rushton et al. 2013). Die Seroprävalenz von FSME Antikörpern beträgt bei Pferden in Deutschland und Österreich 2,9–30% (Klaus et al. 2013, Müller et al. 2006, Rushton et al. 2013). Häufig sind seropositive Pferde klinisch unauffällig (Klaus et al. 2013, Rushton et al. 2013). Allerdings kann es in Einzelfällen zu schwerwiegenden neurologischen Erkrankungen kommen. Bei erkrankten Pferden wurde ein reduziertes Allgemeinbefinden, Apathie bis zum Stupor, Anorexie, Ataxie, Schreckhaftigkeit, Kreiswandern, plötzliche Krämpfe/epileptische Anfälle und Paralyse der Hals- und Schultermuskulatur beschrieben (Waldvogel et al. 1981; Grabner 1993; Luckschander et al. 1999; Müller et al. 2006).

Als weitere Differentialdiagnosen kommen eine Infektion mit dem Equinen Herpes Virus Typ 1, die Bornasche Krankheit, Tetanus, Listeriose, Leptospirose, Botulismus und in seltenen Fällen auch Tollwut in Frage. In Amerika wären Equine Eastern Encephalitis, Western Equine Encephalitis und Venezuelan Equine Encephalitis wichtige Differentialdiagnosen (Delcambre and Long 2014, Pare and Moore 2018).

Neben den Infektionskrankheiten kommen je nach Ausprägung der Symptome noch Traumata im Bereich von Kopf und Halswirbelsäule oder Intoxikationen in Frage.

### Therapie

Die sich auf dem Markt befindlichen antiviralen Medikamente zeigen bei Flaviviren keine verlässliche Wirkung (Delcambre and Long 2014). Flunixin-Meglumin (1,1 mg/kg i.v. BID) scheint den Schweregrad der Muskelfaszikulationen und des -zitterns zu verringern, wenn die Therapie zu Beginn der Krankheit eingeleitet wird. Festliegende Pferde sind häufig mental wach und stellen daher oft auch eine Gefahr für sich selbst und den Menschen dar (Delcambre and Long 2014). Eine Therapie festliegender

Impfstoff	Verfügbar in Deutschland	Preis (zzgl MwSt.) für 2x1 Impfdosis
Equip WNV	Ja	61,64 €
Proteq West Nile	Ja	76,30 €

Pferde ist deshalb intensiver als die nicht-festliegenden Pferde. Dies beinhaltet unter anderem die Applikation von Mannitol (0,25–2 mg/kg SID i.v.) und Dexamethason-Natrium (0,05–0,1 mg/kg SID i.v.) (Delcambre and Long 2014). Kontrovers diskutiert wird allerdings, ob die Applikation von Corticosteroiden den Virusload im Nervensystem erhöhen kann (Jackson 2004, Roos 2004, Leis and Stokic 2005). Auch Tranquilizer und Sedativa können bei an WNV erkrankten Patienten eingesetzt werden: Acepromazin (0,02 mg/kg i.v. oder 0,05 mg/kg i.m.) mildert Angst und Detomidinhydrochlorid (0,02–0,04 mg/kg) kann eine verlängerte Ruhigstellung bewirken (Delcambre and Long 2014). Beschrieben sind außerdem eine Therapie mit IFN (Interferon)  $\alpha$  und WNV-spezifischen Immunglobulin. Bei beiden Therapien ist der Erfolg jedoch noch nicht eindeutig wissenschaftlich belegt. Des Weiteren wurde beim Menschen eine Therapie mit hoch dosiertem Glutamat und bei Mäusen eine Gabe von  $\beta$ -Laktam-Inhibitoren, die GLT1 stimulieren und damit Glutamat aktivieren, vorgeschlagen (Delcambre and Long 2014).

## Prävention

Bisher sind in Deutschland drei Impfstoffe zugelassen (Tabelle 2): ein inaktivierter Vollvirusimpfstoff (Equip WNV, Zoetis), ein inaktivierter Rekombinantimpfstoff (Equilis West Nile, Intervet) und ein rekombinanter Lebendimpfstoff (Proteq West Nile, Boehringer Ingelheim).

Eine Impfung gegen WNV wird von der StlKo Vet (Ständige Impfkommision Veterinärmedizin) für Pferde, die in bereits betroffenen Gebieten gehalten werden oder beispielsweise im Rahmen von Pferdesportveranstaltungen in diese verbracht werden, empfohlen. Mittelfristig wird von der StlKo Vet eine flächendeckende Impfung aller Pferde im Bundesgebiet empfohlen, was jedoch kontrovers diskutiert wird. Die Grundimmunisierung sollte vor der nächsten Mückensaison (d. h. vor Ende Mai) abgeschlossen sein (Ständige Impfkommision Veterinärmedizin 2018). Die beiden Impfungen der Grundimmunisierung sollten im Abstand von 3–5 (Equip WNV, Equilis West Nile) bzw. im Abstand von 4–6 Wochen (Proteq West Nile) verabreicht werden (Herstellerangaben der Impfstoffe). Fohlen geimpfter Stuten sollten im Alter von 5–6 Monaten ihre erste Impfung erhalten. Anders als bei adulten Tieren, sind hier 3 Impfungen für die Grundimmunisierung notwendig (2. Impfung 30 Tage nach der ersten, 3. Impfung 60 Tage nach der zweiten; Delcambre and Long 2014). Pferde, die sich von der Erkrankung erholt haben, verfügen über eine langfristige Immunität und brauchen keine jährlichen Auffrischungen (Delcambre and Long 2014).

## Literatur

- Amraoui F., Krida G., Bouattour A., Rhim A., Daaboub J., Harrat Z., Boubidi S.-C., Tijane M., Sarih M., Failloux A.-B. (2012) *Culex pipiens*, an experimental efficient vector of West Nile and Rift Valley fever viruses in the Maghreb region. *PLoS One* 7(5): e36757; DOI 10.1371/journal.pone.0036757
- Bakonyi T., Ivanics E., Erdelyi K., Ursu K., Ferenczi E., Weissenböck H., Nowotny N. (2006) Lineage 1 and 2 strains of encephalitic West Nile virus, central Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 12(4), 618–623; DOI 10.3201/eid1204.051379
- Balenghien T., Fouque F., Sabatier P., Bicot D. J. (2011) Theoretical formulation for mosquito host-feeding patterns: Application to a West Nile virus focus of southern France. *J. Med. Entomol.* 48(5), 1076–1090
- Bernkopf H., Levine S., Nerson R. (1953) Isolation of West Nile virus in Israel. *J. Infect. Dis.*, 207–218
- Blagrove M. S., Sherlock K., Chapman G. E., Impoinvil D. E., McCull P. J., Medlock J. M., Lycett G., Solomon T., Baylis M. (2016) Evaluation of the vector competence of a native UK mosquito *Ochlerotatus detritus* (*Aedes detritus*) for dengue, chikungunya and West Nile viruses. *Parasites & Vectors* 9(1), 452; DOI 10.1186/s13071-016-1739-3
- Bunning M. L., Bowen R. A., Cropp C. B., Sullivan K. G., Davis B. S., Komar N., Godsey M. S., Baker D., Hettler D. L., Holmes D. A., Biggerstaff B. J., Mitchell C. J. (2002) Experimental infection of horses with West Nile virus. *Emerg. Infect. Dis.* 8(4), 380–386; DOI 10.3201/eid0804.010239
- Chapman G. E., Archer D., Torr S., Solomon T., Baylis M. (2017) Potential vectors of equine arboviruses in the UK. *Vet. Rec.* 180(1), 19; DOI 10.1136/vr.103825
- Danis K., Papa A., Papanikolaou E., Douglas G., Terzaki I., Baka A., Vrioni G., Kapsimali V., Tsakris A., Kansouzidou A. (2011) Ongoing outbreak of West Nile virus infection in humans, Greece, July to August 2011. *Eurosurveillance* 16(34), 19951
- Delcambre G. H., Long M. T. (2014) *Flavivirus Encephalitis Equine Infectious Diseases*. Sellon D. C., Long M. T., St. Louis, Missouri Elsevier 217–226. ISBN 978-1-4557-0891-8
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2018) "Epidemiological update: West Nile virus transmission season in Europe, 2018" Retrieved 29/04, 2019, from: <https://ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-west-nile-virus-transmission-season-europe-2018>
- Fraser G., Spiteri G. (2011) Annual Epidemiological Report Reporting on 2009 Surveillance Data and 2010 Epidemic Intelligence Data. European Centre for Disease Prevention and Control
- Friedrich Löffler Institut (2018). Amtliche Methodensammlung: Infektion mit dem West Nile Virus bei einem Vogel oder Pferd. Retrieved 06/04, 2019, from [https://www.openagrar.de/receive/openagrar\\_mods\\_00005463](https://www.openagrar.de/receive/openagrar_mods_00005463)
- Friedrich Löffler Institut (2018). Erster Fall von West Nil-Virus Infektion bei einem Pferd in Deutschland. Retrieved 13/04, 2019 from <https://www.fli.de/de/aktuelles/kurznachrichten/neues-einzelansicht/ersterfall-von-west-nil-virus-infektion-bei-einem-pferd-in-deutschland/>
- Gardner, I. A., Wong, S. J., Ferraro, G. L., Balasuriya, U. B., Hullinger, P. J., Wilson, W. D., Shi, P. Y., MacLachlan, N. J. (2007). "Incidence and effects of West Nile virus infection in vaccinated and unvaccinated horses in California" *Vet Res.* 38(1):109–16.
- Gray T. J., Webb C. E. (2014) A review of the epidemiological and clinical aspects of West Nile virus. *Int. J. Gen. Med.* 7, 193–203; DOI 10.2147/IJGM.S59902
- Grosenbaugh D. A., Backus C. S., Karaca K., Minke J. M., Nordgren R. M. (2004) The anamnestic serologic response to vaccination with a canarypox virus-vectored recombinant West Nile virus (WNV) vaccine in horses previously vaccinated with an inactivated WNV vaccine. *Vet. Ther.* 5(4), 251–257
- Guthrie A. J., Howell P. G., Gardner I. A., Swanepoel R. E., Nurton J. P., Harper C. K., Pardini A., Groenewald D., Visage C. W., Hedges J. F., Balasuriya U. B., Cornel A. J., MacLachlan N. J. (2003) West Nile virus infection of Thoroughbred horses in South Africa (2000–2001). *Equine Vet. J.* 35(6), 601–605; DOI 10.2746/042516403775467180
- Hubálek Z., Halouzka J. (1999) West Nile fever – a reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg. Infect. Dis.* 5(5), 643; DOI 10.3201/eid0505.990505
- Jackson A. C. (2004) Therapy of West Nile virus infection. *Can. J. Neurol. Sci.* 31(2), 131–134
- Joubert L., Oudar J., Hannoun C., Beytout D., Corniou B., Guillon J., Panthier R. (1970) Epidemiology of West Nile virus: study of an outbreak in the Camargue. IV. Meningo-encephalomyelitis of horses. *Ann. Inst. Pasteur* 118, 239–247
- Jupp G., Blackburn N. K., Thompson D. L., Meenehan G. M. (1986) Sindbis and West Nile virus infections in the Witwatersrand-Pretoria region. *S. Afr. Med. J.* 70(2), 218–220
- Klaus, C., Hörügel, U., Hoffmann, B. und Beer, M. (2013). "Tick-borne encephalitis virus (TBEV) infection in horses: clinical and laboratory findings and epidemiological investigations." *Vet Microbiol.* 163(3-4):368-72. DOI 10.1016/j.vetmic.2012.12.041

- LaDeau, S. L., Kilpatrick, A. M. and Marra, P. P. (2007). "West Nile virus emergence and large-scale declines of North American bird populations." *Nature* 447: 710. DOI 10.1038/nature05829
- LaDeau S. L., Kilpatrick A. M., Marra, P. P. (2007) West Nile virus emergence and large-scale declines of North American bird populations. *Nature* 447, 710; DOI 10.1038/nature05829
- Leggewie, M., Badusche, M., Rudolf, M., Jansen, S., Börstler, J., Krumkamp, R., Huber, K., Krüger, A., Schmidt-Chanasit, J., Tannich, E., Becker, S. C. (2016). „Culex pipiens and Culex torrentium populations from Central Europe are susceptible to West Nile virus infection". *One Health* 2:88-94. DOI 10.1016/j.onehlt.2016.04.001.
- Leis A. A., Stokic D. S. (2005) Neuromuscular Manifestations of Human West Nile Virus Infection. *Curr. Treat. Options Neurol.* 7(1), 15–22
- Li L., Lok S. M., Yu I. M., Zhang Y., Kuhn R. J., Chen J., Rossmann M. G. (2008) The flavivirus precursor membrane-envelope protein complex: structure and maturation. *Science* 319(5871), 1830–1834; DOI 10.1126/science.1153263
- Lindenbach B. D., Thiel H.-J., Rice C. M. (2007) Flaviviridae: the viruses and their replication. In: *Fields Virology*. Knipe D. M. and Howley P. M. (eds.). Philadelphia, Lippincott-Raven 1101–1152, ISBN 9781451105636
- Luckschander, N., Kölbl, S., Enzensberger, O., Zipko, H. T., Thalhammer, J. G. (1999). "Tick-borne encephalitis (TBE) in an Austrian horse population." *Tierärztl. Prax. Ausg. Groß. Nutz.* 27, 235–238.
- Melnick J. L., Paul J. R., Riordan J. T., Barnett V. H., Goldblum N., Zabin E. (1951) Isolation from human sera in Egypt of a virus apparently identical to West Nile virus. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* 77(4), 661–665
- Müller, K., König, M., Thiel, H. J. (2006) "Die tick-borne Enzephalitis (TBE) unter besonderer Berücksichtigung der Infektion beim Pferd." *Dtsch Tierärztl Wochenschr.* 113(4):147–51
- Mukhopadhyay S., Kuhn R. J., Rossmann M. G. (2005) A structural perspective of the flavivirus life cycle. *Nat. Rev. Microbiol.* 3(1), 13–22; DOI 10.1038/nrmicro1067
- Murgue B., Murri S., Zientara S., Durand B., Durand J.-P., Zeller H. (2001) West Nile outbreak in horses in southern France, 2000: the return after 35 years. *Emerg. Infect. Dis.* 7(4), 692; DOI 10.3201/eid0704.010417
- Pantheir R., Hannoun C., Oudar J., Beytout D., Corniou B., Joubert L., Guillon J. C., Mouchet J. (1966) Isolation of West Nile virus in a Camargue horse with encephalomyelitis. *C. R. Acad. Sci. Hebd. Seances Acad. Sci. D.* 262(11), 1308–1310
- Pare J., Moore A. (2018) West Nile virus in horses – What do you need to know to diagnose the disease? *Can. Vet. J.* 59(10), 1119–1120
- Phipps P., Johnson N., McElhinney L. M., Roberts H. (2018) West Nile virus season in Europe. *Vet. Rec.* 183(7), 224–224; DOI 10.1136/vr.k3497
- Porter M. B., Long M. T., Getman L. M., Giguere S., MacKay R. J., Lester G. D., Alleman A. R., Wamsley H. L., Franklin R. P., Jacks S., Buegelt C. D., Detrisac C. J. (2003) West Nile virus encephalomyelitis in horses: 46 cases (2001). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 222(9), 1241–1247
- Pradier S, Lecollinet S., Leblond A. (2012) West Nile virus epidemiology and factors triggering change in its distribution in Europe. *Rev. Sci. Tech.* 31(3), 829–844
- Rappole J. H., Hubálek Z. (2003) Migratory birds and West Nile virus. *J. Appl. Microbiol.* 94(s1), 47–58
- Roos K. L. (2004) West Nile encephalitis and myelitis. *Curr. Opin. Neurol.* 17(3), 343–346
- Rushton, J. O., Lecollinet, S., Hubálek, Z., Svobodová, P., Lussy, H., Nowotny N. "Tick-borne encephalitis virus in horses, Austria, 2011." *Emerg Infect Dis* (4):635–7. DOI 10.3201/eid1904.121450.
- Schuler L. A., Khaita M. L., Dyer N. W., Stoltenow C. L. (2004) Evaluation of an outbreak of West Nile virus infection in horses: 569 cases (2002). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 225(7), 1084–1089
- Sejvar J. J. (2003) West Nile virus: an historical overview. *Ochsner Journal* 5(3), 6–10
- Smithburn K., Hughes T., Burke A., Paul J. (1940) A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am. J. Tropical Med. Hygiene* 1(4), 471–492
- Snook C. S., Hyman S. S., Del Piero F., Palmer J. E., Ostlund E. N., Barr B. S., Desrochers A. M., Reilly L. K. (2001) West Nile virus encephalomyelitis in eight horses. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 218(10), 1576–1579
- Ständige Impfkommision Veterinärmedizin (2018). Stellungnahme zur Immunisierung von Pferden gegen das West Nil-Virus. from [https://www.openagrar.de/servlets/MCRFileNodeServlet/openagrar\\_derivate\\_00017232/Stellungnahme\\_WNV-Impfung\\_Pferde\\_2018-10-22.pdf](https://www.openagrar.de/servlets/MCRFileNodeServlet/openagrar_derivate_00017232/Stellungnahme_WNV-Impfung_Pferde_2018-10-22.pdf)
- Taylor R., Work T., Hurlbut H., Rizk F. (1956) A Study of the Ecology of West Nile Virus. *Egypt. Am. J. Tropical Med. Hygiene* 5(4), 579–620
- Tran, A., Sudre, B., Paz, S., Rossi, M., Desbrosse, A., Chevalier, V., Semenza, J. C. (2014). Environmental predictors of West Nile fever risk in Europe. *Int J Health Geogr* 13:26. DOI 10.1186/1476-072X-13-26
- Tsai T., Popovici F., Cernescu C., Campbell G., Nedelcu N. (1998) West Nile encephalitis epidemic in Southeastern Romania. *Lancet* 352(9130), 767–771
- Wamsley H. L., Alleman, A. R., Porter M. B., Long M. T. (2002) Findings in cerebrospinal fluids of horses infected with West Nile virus: 30 cases (2001). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 221(9), 1303–1305
- Waldvogel, K., Matile, H., Wegmann, C., Wyler, R., Kunz, C. (1981). "Zeckenenzephalitis beim Pferd." *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 123, 227–233
- Wang, H., Siddharthan, V., Hall, J. O., Morrey, J. D. (2011). "Autonomic nervous dysfunction in hamsters infected with West Nile virus." *PLoS One* 6(5): e19575. DOI 10.1371/journal.pone.0019575
- Wang H., Siddharthan V., Hall J. O., Morrey J. D. (2011) Autonomic nervous dysfunction in hamsters infected with West Nile virus. *PLoS One* 6(5): e19575; DOI 10.1371/journal.pone.0019575
- Wilson J. H. (2005) Long term effects of West Nile virus in horses. *Proceedings of the 50th Annual Convention of the American Association of Equine Practitioners (AAEP)*