

## 28. West-Nil-Virus-Infektion (WNV) - West Nile virus infection

Ziegler, U., Keller, M., Eiden, M., Fast, C., Groschup, M. H.

### Summary

West Nile virus (WNV) is a mosquito-borne viral pathogen of global importance and is considered to be the most widespread flavivirus in the world.

WNV is maintained in an enzootic cycle between ornithophilic mosquitoes, mainly of the *Culex* genus, and certain wild bird species. Other bird species such as ravens, jays and raptors are highly susceptible to the infection and may develop fatal encephalitis, while other bird species only go through subclinical infection. Humans and horses are dead-end-hosts and can develop disease post infection, ranging from mild febrile illness (West Nile fever) to encephalitis with fatal outcome.

WNV infections in birds and horses are notifiable diseases in Germany. Germany is officially free from WNV infections in wild and domestic birds as well as in horses. As in previous years, neither WNV cases nor endogenous infections were found in horses and wild birds despite of an extensive national surveillance program.

### Zusammenfassung

Das West-Nil Virus (WNV) ist ein von Mücken übertragenes virales Pathogen mit weltweiter Bedeutung und eines der am meisten verbreiteten Flaviviren überhaupt. WNV wird hauptsächlich in einem enzootischen Zyklus zwischen ornithophilen Mücken, hauptsächlich Stechmücken der Gattung *Culex*, und bestimmten Wildvogelarten aufrechterhalten.

Andere Vogelarten wie z. B. Raben, Eichelhäher und Greifvögel sind besonders empfänglich für eine WNV-Infektion und können bis hin zu tödlichen Enzephalitiden entwickeln, während andere Vogelarten nur subklinische Infektionen durchlaufen. Menschen und Pferde sind sog. Fehlwirte („dead-

end-hosts“) der Erkrankung und können milde fieberhafte Symptome (sog. „West-Nil-Fieber“) bis hin zu schweren Gehirnentzündungen mit tödlichem Ausgang entwickeln.

Die WNV-Infektion von Vogel und Pferd ist eine anzeigepflichtige Tierseuche in Deutschland. Bisher gilt Deutschland offiziell als WNV frei. Denn in umfassenden nationalen Überwachungsprogrammen wurden in den letzten Jahren WNV-Erkrankungsfälle weder in Pferden noch in Vögeln (Wildvögel bzw. Wirtschaftsgeflügel) in Deutschland nachgewiesen.

### Epidemiologie / Erreger

Den Namen erhielt das Virus nach seinem erstmaligen Isolierungsort 1937 im West-Nil-Distrikt in Uganda/Afrika. Das West-Nil-Virus gehört zur Familie der *Flaviviridae*, zu der auch eine große Zahl anderer für den Menschen gefährlicher Krankheitserreger zählen: z. B. Gelbfieber-Virus, Dengue-Virus Typ 1 - 4, Japan-Enzephalitis-Virus, St. Louis-Enzephalitis-Virus, Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus (FSME-Virus) sowie Hepatitis-C-Virus.

Das Virus wird durch Insekten (blutsaugende Mücken) übertragen, zirkuliert in einem Vogel-Stechmücken-Vogel-Kreislauf und wird somit zu den Arbo-Viren (Abkürzung für „arthropod-borne“) gezählt.

### Epidemiologie / Klinische Symptomatik

Bei **Vögeln** bleibt eine Infektion mit WNV in den meisten Fällen symptomlos. Eine Reihe von Vogelarten ist jedoch sehr empfänglich für WNV, so dass es zu massiven Epidemien mit Todesfällen kommt. Hierbei sind besonders Sperlingsvögel (Passeriformes), darunter vor allem die Rabenvögel (*Corvidae*), aber auch einige Greifvogelarten aus

der Ordnung der Falconiformes zu nennen. Auch bei Wirtschaftsgeflügel kommt es immer wieder zu neurologischen Erkrankungen, die häufig tödlich enden (Israel 1997 - 2000, Ungarn 2003, USA 2005, Kanada 2007).

Die Mehrzahl der **Pferde**, die mit WNV infiziert werden, entwickeln ähnlich dem Menschen keinerlei klinische Symptomatik. Einige Tiere hingegen reagieren jedoch mit deutlichen zentralnervösen Ausfallerscheinungen aufgrund von Meningitiden oder Enzephalitiden. Zu den klinisch auffälligen zentralnervösen Störungen zählen Stolpern, Nachhandlähmungen, Ataxien, allgemeine Schwäche, Muskelzittern (Tremor) und Lähmungen bis zum Festliegen der Tiere. Die erkrankten Pferde zeigen seltener fiebrige Allgemeinerkrankungen; diese treten nur in ungefähr einem Viertel der infizierten Fälle auf. Pferde mit klinischen Anzeichen können die Infektion zwar überleben, behalten aber oft lebenslang neurologische Schäden zurück. Eine spezifische Behandlungsmöglichkeit existiert nicht, nur eine symptomatische Therapie ist möglich. Bei bis zu 40 % der infizierten Tiere kann die Erkrankung tödlich verlaufen.

Die Infektion beim **Menschen** verläuft bei 80 % der Infizierten ohne Symptome. Nur etwa 20 % der Infizierten zeigen leichte Krankheitssymptome, wie Fieber und grippeähnliche Erscheinungen. Diese Erkrankungsform wird deshalb auch als „West-Nil-Fieber“ bezeichnet und gilt als klassischer Verlauf der Krankheit. In weniger als einem Prozent der Fälle kann allerdings auch ein schwerer, hoch fiebriger Krankheitsverlauf mit Meningitis oder Enzephalitis auftreten, der zu bleibenden neurologischen Schädigungen führen kann und in seltenen Fällen tödlich endet.

### Labordiagnostische Untersuchungen / Forschung

Die seit vielen Jahren am FLI durchgeführten virologischen (qRT-PCR, PanFlavi-PCR, Eiden et al., 2010) und serologischen Untersuchungen von Wildvögeln auf das Vorkommen von WNV und anderen Arboviren wurden in den letzten Jahren auch verstärkt auf die süd- und südwestlichen Bundesländer ausgedehnt. Es konnten von 2009 bis Anfang 2011 über 350 Blutproben von Wildvögeln untersucht werden und seit Mitte 2011 bisher über 1 100 Wildvogelproben. Zur Abklärung von serologischen Kreuzreaktionen wurden hierbei Reagenten auch auf Usutu-Virus-spezifische Antikörper untersucht (Ziegler et al., 2012, 2015).

Die wenigen nachgewiesenen WNV-Antikörper bei den Wildvögeln stammen ausnahmslos von Zugvögeln (überwiegend Mittel- bis Langstreckenzieher) mit mutmaßlichem Kontakt zum Virus im Überwinterungsgebiet.

Im Jahr 2015 wurden die Standorte zur Sammlung von Wildvogelproben deutlich ausgeweitet und ein sog. deutschlandweites Wildvogelnetzwerk im Rahmen eines DZIF-Projektes aufgebaut. Hierbei konnten über 750 verschiedene Wildvogelproben gewonnen werden, deren Untersuchungen auf das Vorkommen von verschiedenen Arboviren derzeit noch andauern.

Weiterhin wurden von 2010 bis 2012 über 5 000 Pferdeseren im Rahmen der EIA-Surveillance serologisch auch auf das Vorkommen von WNV-Antikörpern untersucht (Tab. 1). Die nachgewiesenen WNV-Antikörper bei den Pferden stammen vorrangig von nachweislich geimpften Tieren. Bei den wenigen ungeimpften Pferden mit WNV-Antikörpern handelte es sich um nachweisliche oder vermutliche Importe aus Endemiegebieten. Hierbei hat sich besonders gezeigt, dass das Vorkommen von FSME-Virus-Antikörpern bei Pferden falsch positive WNV-ELISA Ergebnisse verursachen können und zeitgleich damit eine Detektion von FSME-

Naturherden ermöglicht wird (Ziegler et al. 2013; Klaus et al., 2014).

Besonders im Rahmen des Seuchengeschehens in den USA wurden verschiedene Impfstoffe für Pferde entwickelt. In Deutschland sind für Pferde ein inaktivierter Vollvirusimpfstoff sowie ein rekombinanter Lebendimpfstoff, zugelassen durch die EU, verfügbar.

Gleichzeitig werden seit 2009 (Kooperation von BNI, KABS, FLI, ZALF) in Deutschland vorkommende Stechmücken umfangreich auf zoonotische Arboviren mittels verschiedener qRT-PCR-Verfahren untersucht. Diese Untersuchungen werden besonders seit 2014 deutschlandweit verstärkt und mit Hilfe von zwei deutschlandweiten Projekten, einmal zum Stechmücken-Monitoring (CuliMo) und zum anderen zu Stechmücken und von Stechmücken übertragende Zoonosen (CuliFo), wissenschaftlich vorangetrieben.

### Ausblick

In allen durchgeführten WNV-Studien bei Vögeln und Pferden ergab sich kein Hinweis auf eine derzeit vorkommende WNV-Infektion in Deutschland. Die Untersuchung der Stechmücken seit 2009 ergab bisher auch keinen Hinweis auf das Vorkommen von WNV.

Das systematische Monitoring von Stechmücken der letzten Jahre aber hat den Nachweis von drei Arboviren erbracht, die vormals nie in Deutschland nachgewiesen werden konnten (Sindbis-Virus, Batai-Virus, Usutu-Virus). Alle drei Viren wurden nicht nur in einem Jahr nachgewiesen, sondern wiederholt, so dass von einer erfolgreichen Etablierung dieser Erreger ausgegangen werden muss. Bisher sind diese neuen Ereignisse noch ohne sichtbare medizinische Konsequenzen abgelaufen und ihre Bedeutung wird derzeit (noch) als gering eingeschätzt. Veterinärmedizinisch hat das Usutu-

Virus seit dem Jahr 2011 aber zu einer erhöhten Mortalität bei Wildvögeln, v. a. Amseln geführt (siehe auch Abschnitt Usutu-Virus-Infektion).

Das WNV hat sich in den letzten Jahren besonders stark nach Süd- und Südosteuropa ausgedehnt. Basierend auf dem Anstieg des globalen Handels, der Zunahme von Klimaveränderungen und der Präsenz der geeigneten Vektoren (Becker et al., 2014) ist davon auszugehen, dass auch in Zukunft neue Erreger nach Deutschland drängen werden.

Um sowohl die Eintragspforten und -wege zu erkennen als auch die möglichen Konsequenzen für Mensch und Tier besser abschätzen zu können, sollte die Forschung in den Gebieten der medizinischen Entomologie sowie einer langfristig angelegten WNV-Überwachung nachhaltig gefördert werden. Erste Ansätze in diese Richtung stehen kurz vor der Realisierung.

### Rechtsvorschriften

Bisher gibt es keine WNV-Verordnung für Deutschland.

### Literatur

- Becker, N., Krüger, A., Kuhn, C., Plenge-Bönig, A., Thomas, S.M., Schmidt-Chanasit, J. and E. Tannich (2014). Mosquitoes as vectors for exotic pathogens in Germany. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2014, 57:531-540. German
- Eiden M, Vina-Rodriguez A, Hoffmann B, Ziegler U, Groschup MH (2010). Two new real-time quantitative reverse transcription polymerase chain reaction assays with unique target sites for the specific and sensitive detection of lineages 1 and 2 West Nile virus strains. J. Vet. Diagn. Invest. 2010, 22, 748-753.
- Klaus C, Ziegler U, Kalthoff D, Hoffmann B, Beer M (2014). Tick-borne encephalitis virus (TBEV) - findings on cross reactivity and

longevity of TBEV anti-bodies in animal sera. BMC Vet Res. 2014;10:78. doi: 10.1186/1746-6148-10-78.

- Ziegler U, D. Seidowski, J. Angenvoort, M. Eiden, K. Müller, N. Nowotny and M. H. Groschup (2012). Monitoring of West Nile virus infections in Germany. Zoonoses Public Health 2012, 59:95-101.
- Ziegler U, Angenvoort J, Klaus C, Nagel-Kohl U, Sauerwald C, Thalheim S, Horner S, Braun B, Kenklies S, Tyczka J, Keller M, Groschup MH (2013). Use of Competition ELISA for Monitoring of West Nile Virus Infections in horses in Germany. Int. J. Environ. Res. Public Health 2013, 10, 3112-3120; doi:10.3390/ijerph10083112.
- Ziegler, U., Jöst, H., Müller, K., Fischer, D., Rinder, M., Tietze, D.T., Danner K.-J., Becker, N., Skuballa, J., Haman, H.-P., Bosch, S., Fast, C., Eiden, M., Schmidt-Chanasit, J. and M.H. Groschup (2015). Epidemic spread of Usutu virus in southwest Germany in 2011 to 2013 and monitoring of wild birds for Usutu and West Nile viruses. Vector Borne Zoonotic Dis. 2015, 15:481-488.

Tabelle 1: Zugelassene ELISAs für die Serologie

Methode	Untersuchungs-material
IgG-ELISA (ID Screen® West Nile Competition-ID-VET)	Serum von Pferd, Hühnern, Enten und Gänsen
IgM-ELISA (West-Nile-Virus IgM Antikörper Testkit - IDEXX)	Serum vom Pferd