

AUS DEM
INSTITUT FÜR TIERHYGIENE UND ÖFFENTLICHES VETERINÄRWESEN
DER VETERINÄRMEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT LEIPZIG

**Infektionserreger als potenzielle Ursache
morphologisch erfassbarer
Gehirnveränderungen bei Wildkarnivoren in
Sachsen-Anhalt**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Jennifer Höche
aus Zerbst/Anhalt

Leipzig, 2023

Weitere betreuende Einrichtung:

Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt, Fachbereich Veterinärmedizin, Stendal

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Dr. Thomas Vahlenkamp

Betreuer: Prof. Dr. Martin Pfeffer

Gutachter: Prof. Dr. Martin Pfeffer, Institut für Tierhygiene und
Öffentliches Veterinärwesen, Veterinärmedizinische Fakultät,
Universität Leipzig, Leipzig

Prof. Dr. Elisabeth M. Liebler-Tenorio, Institut für molekulare
Pathogenese, Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungs-
institut für Tiergesundheit, Jena

Tag der Verteidigung: 04.04.2023

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	3
2.1. Ausgewählte in Sachsen-Anhalt lebende Wildkarnivoren	3
2.1.1. Taxonomische Einordnung	3
2.1.2. Lebensraum und Nahrungsspektrum	3
2.1.3. Jagdstrecken, WILD-Monitoring und Populationsdichten	4
2.2. Wildkarnivoren als Krankheitsüberträger	10
2.3. Monitoring/Surveillance bei Wildtieren	12
2.4. Morphologisch erfassbare Veränderungen im Gehirn	15
2.4.1. Reaktive Veränderungen im Gehirn	15
2.4.2. Degenerative Veränderungen im Gehirn	17
2.4.3. Autolyse, Fäulnis und Gefrierartefakte	18
2.5. Infektionserreger - ausgewählte Viren	19
2.5.1. Klassisches Tollwutvirus (Rabies Virus, RABV)	22
2.5.2. Aujeszky-Virus (Suid Alphaherpesvirus 1, SuHV-1)	24
2.5.3. West-Nil-Virus (WNV)	27
2.5.4. Borna disease virus 1 (BoDV-1)	29
2.5.5. Staupevirus (Canine Distemper Virus, CDV)	32
2.5.6. Kanines Herpesvirus Typ 1 (Canid Alphaherpesvirus 1, CaHV-1)	36
2.5.7. Kanines Parvovirus Typ 2 (CPV-2)	37
2.5.8. Fuchscircovirus (Fox circovirus, FoxCV)	40
2.6. Infektionserreger - ausgewählte Bakterien und Pilze	42
2.6.1. <i>Listeria monocytogenes</i>	42
2.7. Infektionserreger - ausgewählte Parasiten	44
2.7.1. <i>Toxoplasma gondii</i>	45
2.7.2. <i>Neospora caninum</i>	47
2.7.3. Nematoden	48
3. Publikation	50
4. Diskussion	73
4.1. Kritische Beurteilung des Untersuchungsgutes und der Untersuchungsmethoden	73

4.2. Einordnung der eigenen Untersuchungsergebnisse/Erregernachweise	77
4.2.1. Viren	78
4.2.2. Bakterien	87
4.2.3. Parasiten	89
4.2.4. Nachweis mehrerer Infektionserreger	91
4.3. Tiere mit Verhaltensänderungen	92
4.4. Abschließende Betrachtung und Ausblick	93
5. Zusammenfassung	95
6. Summary	97
7. Literaturverzeichnis	99
A. Anhang	135
B. Danksagung	193

Abbildungsverzeichnis

2.1. Darstellung der Jahresjagdstrecken von Rotfüchsen in Sachsen-Anhalt im Zeitraum von 1996 bis 2021 sowie der Anzahl der Fuchsgehecke pro 100 Hektar (ha) Jagdfläche in ausgewählten Jahren	6
2.2. Darstellung der Jahresjagdstrecken von Waschbären in Sachsen-Anhalt im Zeitraum von 1996 bis 2021 sowie dem Vorkommensanteil flächen-deckende Erfassung (FE) in ausgewählten Jahren	7
2.3. Darstellung der Jahresjagdstrecken von Marderhunden in Sachsen-Anhalt im Zeitraum von 1996 bis 2021 sowie dem Vorkommensanteil FE in ausgewählten Jahren	7
2.4. Darstellung der Jahresjagdstrecken von Dachsen in Sachsen-Anhalt im Zeitraum von 1996 bis 2021 sowie der Anzahl der Dachsehecke pro 100 ha Jagdfläche in ausgewählten Jahren	8
2.5. Darstellung der Jahresjagdstrecken von Steinmardern in Sachsen-Anhalt im Zeitraum von 1996 bis 2021 sowie dem Vorkommensanteil FE in ausgewählten Jahren	9
2.6. Darstellung der Jahresjagdstrecken von Baummardern in Sachsen-Anhalt im Zeitraum von 1996 bis 2021 sowie dem Vorkommensanteil FE in ausgewählten Jahren	9

Tabellenverzeichnis

2.1. Taxonomische Einordnung ausgewählter Wildkarnivoren nach WOZEN-CRAFT (2005)	3
2.2. In der Literatur bei (Wild-)Karnivoren beschriebene, ausgewählte Viren, die Meningitiden und/oder Enzephalitiden verursachen können	20

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BBLV	Bokeloh bat lyssavirus
BoDV-1	Borna disease virus 1
bspw.	beispielsweise
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CaCV-1	kanines Circovirus Typ 1 (englisch: canine circovirus genotype 1)
CaHV-1	kanines Herpesvirus Typ 1 (englisch: canid alphaherpesvirus 1)
CanineCV	kanines Circovirus (englisch: canine circovirus)
Cap	Kapsid-Protein
CDV	Staupevirus (englisch: canine distemper virus)
CPV-2	kanines Parvovirus Typ 2 (englisch: canine parvovirus 2)
DJV	Deutscher Jagdverband e.V.
DNA	Desoxyribonukleinsäure (englisch: desoxyribonucleic acid)
DogCV	kanines Circovirus (englisch: dog circovirus)
EBLV	European bat lyssavirus
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
evtl.	eventuell
FE	flächendeckende Erfassung
FLI	Friedrich-Loeffler-Institut
FoxCV	Fuchscircovirus (englisch: fox circovirus)
FSMEV	Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus
gB	Glykoprotein B
ggf.	gegebenenfalls
ha	Hektar
HA	Hämagglutinationstest
HAH	Hämagglutinationshemmungstest
HE	Hämalaun-Eosin
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses
i. d. R.	in der Regel
IFT	Immunfluoreszenztest
IHC	Immunhistochemie
inkl.	inklusive
kb	Kilobasen
kbp	Kilobasenpaare
LAV	Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt
LLEBV	Lleida bat lyssavirus

<i>L. monocytogenes</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
MALDI-TOF	Matrix-assistierte Laser-Desorption-Ionisierung mit Flugzeitanalyse (englisch: Time of Flight)
MLU	Ministerium für Landwirtschaft und Umwelt des Landes Sachsen-Anhalt (seit dem 16.9.2021 Ministerium für Wirtschaft, Tourismus, Landwirtschaft und Forsten (MWL))
N.	Nervus
<i>N. caninum</i>	<i>Neospora caninum</i>
NGS	Next Generation Sequencing
nm	Nanometer
OIE	Office International des Epizooties (seit dem 28.5.2022 World Organisation for Animal Health (WOAH))
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (englisch: polymerase chain reaction)
qPCR	quantitative real-time PCR
RABV	klassisches Tollwutvirus (englisch: rabies virus)
Rep	Replikase-assoziiertes Protein
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure (englisch: ribonucleic acid)
RT	reverse Transkriptase
SARS-CoV	severe acute respiratory syndrome coronavirus
SLAM	signaling lymphocyte activation molecule
SNT	Serumneutralisationstest
sog.	sogenannte
spp.	Spezies (Plural) (lateinisch: <i>species pluralis</i>)
STIKO	Ständige Impfkommission beim Robert Koch-Institut
StIKo Vet	Ständige Impfkommission Veterinärmedizin
SuHV-1	Aujeszky-Virus (suid alphaherpesvirus 1)
Tab.	Tabelle
<i>T. gondii</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
TK	Thymidin-Kinase
u. a.	unter anderem
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (englisch: United States of America)
u. U.	unter Umständen
v. a.	vor allem
vgl.	vergleiche
WILD	Wildtier-Informationssystem der Länder Deutschlands
WNV	West-Nil-Virus
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Das Bevölkerungswachstum und die Landnutzung durch den Menschen haben in den letzten Jahrzehnten zu immer häufigeren Interaktionen mit Wildtieren geführt. Wildkarnivoren, wie der Rotfuchs oder der Waschbär, die häufig in der Nähe des Menschen leben, stellen ein nicht zu unterschätzendes Risiko als Überträger zahlreicher Infektionserreger, wie bspw. dem klassischen Tollwutvirus (RABV), dem Fuchsbandwurm, dem Waschbärspulwurm oder von *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), dar (BRADLEY und ALTIZER 2007, BELTRÁN-BECK et al. 2012, DUSCHER et al. 2015, FOOKS et al. 2017, STOPE 2019). Die Erreger bedrohen heutzutage nicht nur Haus-, Zoo- und Wildtiere, sondern können als Zoonoseerreger auch die Gesundheit des Menschen gefährden. Um ihre Verbreitung innerhalb der Wirtspopulation und von dieser auf weitere Spezies einzudämmen, ist es daher von entscheidender Bedeutung zu verstehen, welche Rolle Wildtiere in der Epidemiologie der Krankheitserreger spielen (BRADLEY und ALTIZER 2007, BELTRÁN-BECK et al. 2012, DUSCHER et al. 2015, STOPE 2019).

Im Rahmen eines Monitoringprogrammes gemäß des Erlasses des damaligen Ministeriums für Landwirtschaft und Umwelt des Landes Sachsen-Anhalt (RdErl. des MLU vom 25.8.2011 - 42.2-42202/1) über Maßnahmen zur Aufrechterhaltung des Status „Tollwutfreie Region“ in Sachsen-Anhalt werden jedes Jahr zur Untersuchung auf das RABV Rotfüchse und andere Wildkarnivoren aus den Landkreisen und kreisfreien Städten an das Landesamt für Verbraucherschutz Sachsen-Anhalt (LAV) in Stendal eingesandt (ANON. 2011b). Diese werden zusätzlich zu RABV (Immunfluoreszenztest (IFT) und ggf. zusätzlich Virusisolierung in der Zellkultur) auch molekularbiologisch auf das Staupevirus (CDV), mittels Intestinal Scraping Technique (IST) auf *Echinococcus multilocularis* und mittels Verdauungsmethode auf *Trichinella spiralis* untersucht. Bei den histopathologischen Untersuchungen der entnommenen Proben vom Gehirn traten in den vergangenen Jahren bei ca. 1/10 der untersuchten Tiere nicht-eitrige Meningitiden und/oder Enzephalitiden auf. Deren Ätiologien konnten mittels der oben benannten Untersuchungen zum Nachweis von RABV und CDV meist nicht aufgeklärt werden. Ziel des Dissertationsprojektes ist es daher, mögliche Ätiologien zu identifizieren, die die entzündlichen Prozesse im Zentralen Nervensystem (ZNS) bedingen könnten.

Viren, die nicht-eitrige Entzündungen im ZNS verursachen können und teilweise bereits bei Wildkarnivoren beschrieben worden sind (TRUYEN et al. 1998, DAUPHIN et al. 2001, LICHTENSTEIGER et al. 2003, CARUSO et al. 2014, BEXTON et al. 2015, BOURG et al. 2016), wurden für das vorliegende Dissertationsprojekt als potenzielle Auslöser der Meningitiden und/oder Enzephalitiden unklarer Ätiologie ausgewählt: RABV, CDV, Aujeszky-Virus (SuHV-1), West-Nil-Virus (WNV), Borna disease virus

1 (BoDV-1), kanines Herpesvirus Typ 1 (CaHV-1), kanines Parvovirus Typ 2 (CPV-2) und Fuchscircovirus (FoxCV). Andere Erreger (v. a. *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), *T. gondii* und *Neospora caninum* (*N. caninum*)), die ebenfalls in der Lage sind Entzündungsprozesse in Meningen und/oder Gehirn auszulösen, werden differenzialdiagnostisch mitbetrachtet.

In Sachsen-Anhalt ist über das Vorkommen der genannten Infektionserreger in der Population der Wildkarnivoren nur wenig bekannt. Ziele der vorliegenden Arbeit sind:

- einen Überblick zu infektiös bedingten ZNS-Erkrankungen bei in Sachsen-Anhalt lebenden Wildkarnivoren zu liefern und mögliche Infektionsrisiken, insbesondere für Zoonoseerreger, für Menschen, Wildkarnivoren, andere Wildtiere sowie Haus- und Zootiere abzuschätzen beziehungsweise (bzw.) aufzudecken,
- im Besonderen herauszufinden, welche der ausgewählten Infektionserreger in der Lage sind lichtmikroskopisch erfassbare ZNS-Erkrankungen bei Wildkarnivoren in Sachsen-Anhalt auszulösen,
- zu beantworten, ob es sich hierbei um Ursachen der bisher im Rahmen des Monitoringprogrammes befundeten, jedoch ätiologisch nicht aufgeklärten Meningitiden und/oder Enzephalitiden handeln könnte,
- zu untersuchen, ob es im Untersuchungsgut Tiere gibt, die verschiedene Infektionserreger (Koinfektionen) beherbergen,
- die Verbreitung dieser (Zoonose-)Erreger in der untersuchten Wildtierpopulation zu ermitteln und zu dokumentieren, wo diese Infektionserreger im benannten Bundesland vorkommen und ob ggf. lokale, epidemiologische Erregerreservoirs ausfindig gemacht werden können,
- anhand der gewonnenen Ergebnisse potenzielle Infektionsquellen bzw. Übertragungsmöglichkeiten/-wege zu betrachten und ggf. Maßnahmen, z. B. weitere Monitoringprogramme zu diskutieren, die durchgeführt werden können, um nähere Erkenntnisse über die Verbreitung und Infektiosität der Erreger zu erlangen, auf deren Basis Menschen, Wild-, Haus- und Zootiere geschützt werden können.

2.1. Ausgewählte in Sachsen-Anhalt lebende Wildkarnivoren

2.1.1. Taxonomische Einordnung

Von den 81 Säugetierarten der Klasse *Mammalia*, die in Sachsen-Anhalt heimisch sind, werden 18 der Ordnung der Fleischfresser (*Carnivora*) zugeordnet (WOZENCRAFT 2005, FRANK und SCHNITTER 2016). Zu diesen 18 Arten zählen u. a. die häufig vorkommenden Rotfuchse und Waschbären sowie die weniger häufigen Tierarten Marderhund, Dachs sowie Stein- und Baummarder (FRANK und SCHNITTER 2016, Tab. 2.1).

Tab. 2.1.: Taxonomische Einordnung ausgewählter Wildkarnivoren nach WOZENCRAFT (2005)

Familie	Unterfamilie	Gattung	Art	deutsche Bezeichnung
<i>Canidae</i>		<i>Vulpes</i>	<i>Vulpes vulpes</i> (Linnaeus, 1758)	Rotfuchs
		<i>Nyctereutes</i>	<i>Nyctereutes procyonoides</i> (Gray, 1834)	Marderhund
<i>Procyonidae</i>		<i>Procyon</i>	<i>Procyon lotor</i> (Linnaeus, 1758)	Waschbär
<i>Mustelidae</i>	<i>Melinae</i>	<i>Meles</i>	<i>Meles meles</i> (Linnaeus, 1758)	Dachs
	<i>Guloninae</i>	<i>Martes</i>	<i>Martes foina</i> (Erxleben, 1777)	Steinmarder
			<i>Martes martes</i> (Linnaeus, 1758)	Baummarder

2.1.2. Lebensraum und Nahrungsspektrum

An ihren Lebensraum stellen die im Folgenden aufgeführten, hochanpassungsfähigen Wildkarnivoren, mit Ausnahme des Baummarders, wenige Ansprüche. Alle kommen sowohl in ruralen als auch urbanen Gebieten vor, jedoch gibt es je nach Tierart bevorzugt besiedelte Lebensräume.

Rotfüchse nutzen nahezu alle Lebensräume, wie Wälder, Wiesen, Äcker, Wüsten, die Tundra oder das Gebirge. Allerdings werden trockene, abwechslungsreiche Landschaften mit reichlich Gebüsch und Waldrändern als ihr natürlicher Lebensraum beschrieben (MACDONALD 1993, LABHARDT 1996, HOFFMANN und SILLERO-ZUBIRI 2021).

Waschbären leben vorzugsweise in Mischwäldern mit Gewässeranteil sowie in struktureichen Auenlandschaften mit Höhlen in Altholzbeständen (GREISER et al. 2020). Von ihnen weniger bevorzugt werden Trockengebiete und reine Nadelwälder (STUBBE und KRAPP 1993a).

Favorisierter Lebensraum des **Marderhundes** sind Laub- und Mischwälder mit dichtem, Deckung bietendem Unterholz und großem Gewässeranteil sowie ursprüngliche Teichlandschaften (STUBBE und KRAPP 1993a, BAUDACH et al. 2021). Von einer japanischen Autorin wurde berichtet, dass Marderhunde auch in urbanen Gebieten zu recht kommen (SAEKI 2001). In einer Studie aus Deutschland konnte dies bisher nicht beobachtet werden (DRYGALA et al. 2008).

Hügelige und gut strukturierte Landschaften mit Laub- und Mischwäldern stellen die idealen Lebensräume für **Dachse** dar. Es werden von ihnen aber auch ruhig gelegene suburbane und urbane Räume besiedelt, wenn dort die Möglichkeit besteht, Baue zu graben (STUBBE und KRAPP 1993b, BAUDACH et al. 2021).

Während der **Steinmarder** als Kulturfolger und Habitatgeneralist oft in urbanen Gebieten, aber auch in vielen anderen Lebensräumen gut zurecht kommt, bevorzugt der **Baummarder** Waldgebiete mit Altholzbeständen und ist somit tendenziell ein Kulturflüchter (STUBBE und KRAPP 1993a, HERR 2008).

Die hier genannten Tierarten weisen ein sehr breites **Nahrungsspektrum** auf. Sie ernähren sich, je nach Lebensraum, Jahreszeit und Verfügbarkeit der Nahrung, von Wirbellosen, wie Regenwürmern und Insekten, von Amphibien und Fischen, von Kleinsäugetern, wie Nagetieren und Hasen, von Vögeln und deren Brut, von Aas, von (Küchen-)Abfällen sowie von pflanzlichen Bestandteilen, wie Körnern, Früchten, Samen und Wurzelknollen (STUBBE und KRAPP 1993a,b, LABHARDT 1996, SUTOR et al. 2010, ENGELMANN et al. 2011).

2.1.3. Jagdstrecken, WILD-Monitoring und Populationsdichten

Eine genaue Zählung ist bei Wildtieren aufgrund ihrer Lebensweise nicht möglich. Bei den Angaben zur Populationsdichte handelt es sich lediglich um Schätzungen. Daten für diese Schätzungen stammen u. a. aus der Erfassung der Jahresjagdstrecken oder von Daten aus dem Wildtier-Informationssystem der Länder Deutschlands (WILD). Pro Jagdjahr wird eine Jagdstrecke für verschiedene Wildtiere vom Deutschen Jagdverband (DJV) angegeben. Hierzu zählen erlegte Tiere sowie Fall- und Unfallwild (GREISER et al. 2020). Die Streckenstatistiken sind jedoch nur bedingt zur Schätzung der Po-

pulationsdichten geeignet, da keine standardisierte Erhebung der Daten erfolgt und die Bejagungsintensität i. d. R. nicht bekannt ist (GRAUER et al. 2008). Es kann bspw. zu Schwankungen der Zahlen durch veränderte Witterungsbedingungen, Krankheitsgeschehen und wechselnde Nahrungsbedingungen kommen. Da es jedoch für einige Wildarten kaum weitere Informationen zur Population gibt, kann versucht werden anhand der Streckenzahlen Rückschlüsse auf die Populationsentwicklung zu ziehen (GREISER et al. 2020).

Im Rahmen des WILD-Monitorings werden Daten zum Vorkommen, zur Populationsdichte und -entwicklung von Wildtieren seit dem Jahr 2001 erfasst (BAUDACH et al. 2021). Dafür werden bundesweit Wildarten sowohl in ausgewählten Referenzgebieten durch Referenzgebietsbetreuer und -betreuerinnen, als auch mit der flächendeckenden Erfassung (FE) durch die Jagdausübungsberechtigten einheitlich und langfristig beobachtet und dokumentiert (DJV 2003). Für verschiedene Wildarten werden alle zwei Jahre das Vorkommen und teilweise auch die Besatzdichten anhand von Beobachtungen eingeschätzt. Dokumentiert werden diese Beobachtungen auf abgestimmten einheitlichen Erfassungsbögen (GREISER et al. 2019). Für den Rotfuchs und den Dachs können Populationsdichten anhand der Feststellung der Anzahl der Gehecke am genauesten abgeschätzt werden (DJV 2003). Ein Geheck ist der Sammelbegriff für die Jungen des Haarraubwildes (BAUDACH et al. 2021). Die Schätzung der Populationsdichten von Waschbären, Marderhunden, Stein- und Baumardern erfolgt anhand von Daten aus der FE (BARTEL et al. 2006).

Umfasste die **Fuchsstrecke** im Jagdjahr 1998/99 in Sachsen-Anhalt noch etwas mehr als 40 000 Tiere, sank die Zahl bis zum Jagdjahr 2013/14 auf rund 15 000 Tiere (vgl. Abb. 2.1). Von 2017/18 bis 2020/21 blieben die Zahlen auf einem nahezu konstanten Niveau bei rund 19 000 Tieren pro Jahr (DJV 2006, DJV 2021b, SCHUMANN und WEINHARDT 2021). Gleichwohl ist anhand der erfassten Daten aus dem WILD-Monitoring aus den Jahren 2004/05 bis 2018/19 ersichtlich, dass es zu einer Steigerung der mittleren Geheck- und somit der Populationsdichte um 93% kam (BARTEL et al. 2006, ANON. 2010, BAUDACH et al. 2021). Gründe für die gestiegenen Populationszahlen trotz sinkender Jagdstreckenzahlen könnten veränderte Jagdbedingungen, wie der Rückgang der Durchführung traditioneller Bejagungsmethoden (wie Bau- und Fangjagd), sowie die Inakzeptanz der Bevölkerung gegenüber der Pelzverwertung sein (BAUDACH et al. 2021).

Der ursprünglich aus Nordamerika stammende **Waschbär** wurde in den 1930er Jahren in Hessen rund um den Edersee ausgesetzt. In Strausberg/Brandenburg und im Harz kam es zudem zu Ausbrüchen von gehaltenen Tieren aus Pelzfarmen (LUTZ 1984, STUBBE und KRAPP 1993a). In Sachsen-Anhalt wurde das erste frei lebende Tier im Jahr 1957 gesichtet (ARNDT 2009). Im Jagdjahr 1996/97 umfasste die Waschbärstrecke noch weniger als 100 Tiere (vgl. Abb. 2.2). In den folgenden Jahren steigerte sich die Zahl stetig und erreichte im Jagdjahr 2019/20 den bislang höchsten Wert mit rund 30 000 Tieren (ANON. 2020, DJV 2021d, SCHUMANN und WEINHARDT 2021).

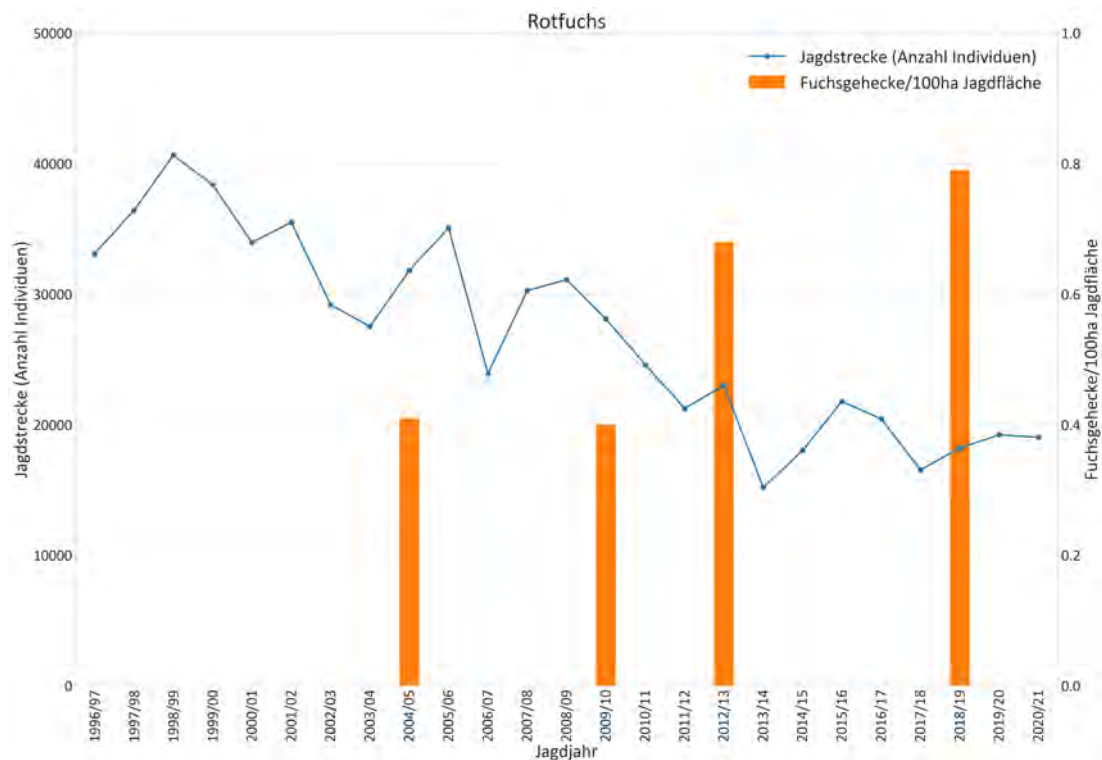


Abb. 2.1.: Darstellung der Jahresjagd Strecken von Rotfüchsen in Sachsen-Anhalt im Zeitraum von 1996 bis 2021 sowie der Anzahl der Fuchsgehecke pro 100 ha Jagdfläche in ausgewählten Jahren (Daten aus: BARTEL et al. 2006, DJV 2006, ANON. 2010, DJV 2016, BAUDACH et al. 2021, DJV 2021b, SCHUMANN und WEINHARDT 2021)

Seit dem Jagdjahr 2017/18 bewegen sich die Zahlen auf einem konstant hohen Niveau (SCHUMANN und WEINHARDT 2021). Diese hohen Streckenzahlen kommen vermutlich aufgrund des Anstiegs der Populationsdichte zustande. Anhand der Daten der FE zwischen den Jahren 2006 bis 2019 kann eine Steigerung des Vorkommensanteils um knapp 52 Prozentpunkte belegt werden (ANON. 2020, BAUDACH et al. 2021).

Marderhunde wurden zwischen 1928 und 1956 wegen des Pelzes in die ehemalige Sowjetunion eingeschleppt. Heutzutage haben sich diese Neozoen bis nach Zentraleuropa ausgebreitet und kommen seit den 1960er Jahren auch in Deutschland vor (NOWAK 1984, STUBBE und KRAPP 1993a). Im Jahr 1978 wurde in Sachsen-Anhalt zum ersten Mal nachweislich ein Marderhund erlegt (ARNDT 2009). Die Jagdstrecke steigerte sich von 1996/97 mit einem erfassten Tier bis zum Jahr 2017/18 auf 3450 Tiere (vgl. Abb. 2.3). Seitdem sind die Zahlen rückläufig (ANON. 2020, DJV 2021c, SCHUMANN und WEINHARDT 2021). Hierfür werden Krankheiten, wie Staupe und Räude als Gründe vermutet (BAUDACH et al. 2021). Ungeachtet dessen konnte von 2006 bis 2019 ein Anstieg der Populationsdichte in Sachsen-Anhalt um 33,1 Prozentpunkte verzeichnet werden (ANON. 2020, BAUDACH et al. 2021).

Bei den **Dachsen** wurde seit dem Jagdjahr 1996/97 eine stetige Zunahme der Jagdstrecke von damals mit rund 700 Tieren (vgl. Abb. 2.4) auf 3550 Tiere im Jagdjahr 2020/21 verzeichnet (DJV 2006a, DJV 2017, DJV 2021a, SCHUMANN und WEINHARDT 2021).

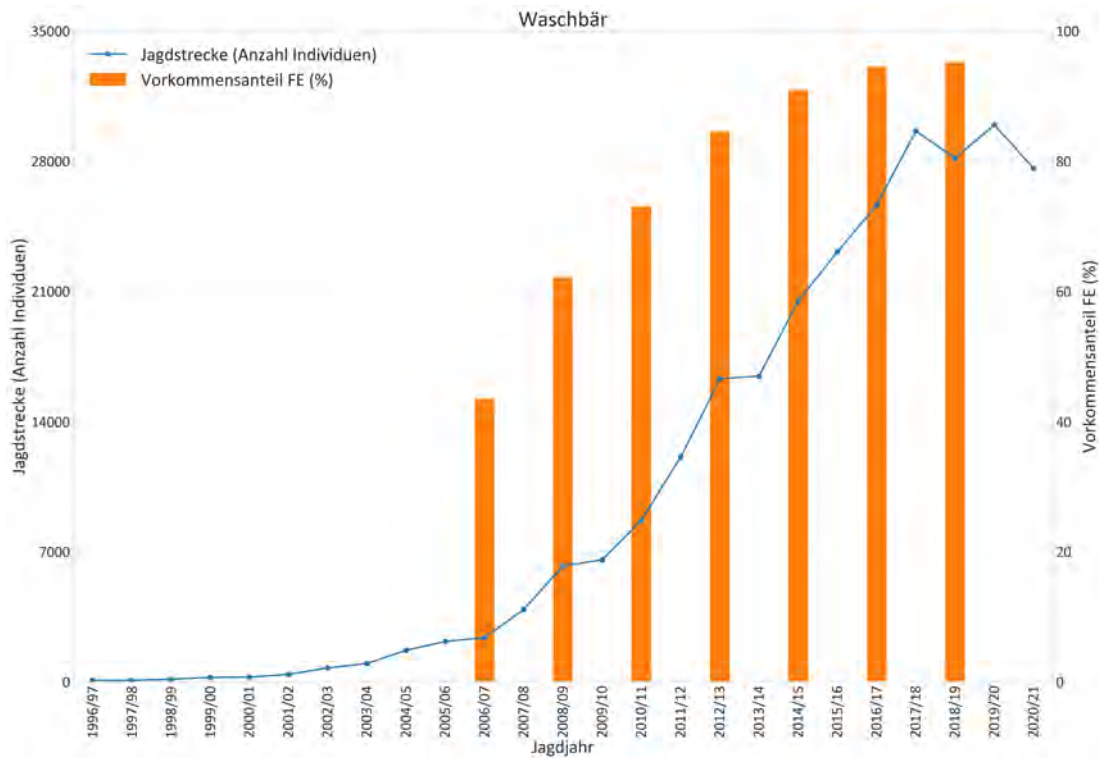


Abb. 2.2.: Darstellung der Jahresjagdstrecken von Waschbären in Sachsen-Anhalt im Zeitraum von 1996 bis 2021 sowie dem Vorkommensanteil FE in ausgewählten Jahren (Daten aus: ANON. 2020, BAUDACH et al. 2021, DJV 2021d, SCHUMANN und WEINHARDT 2021)

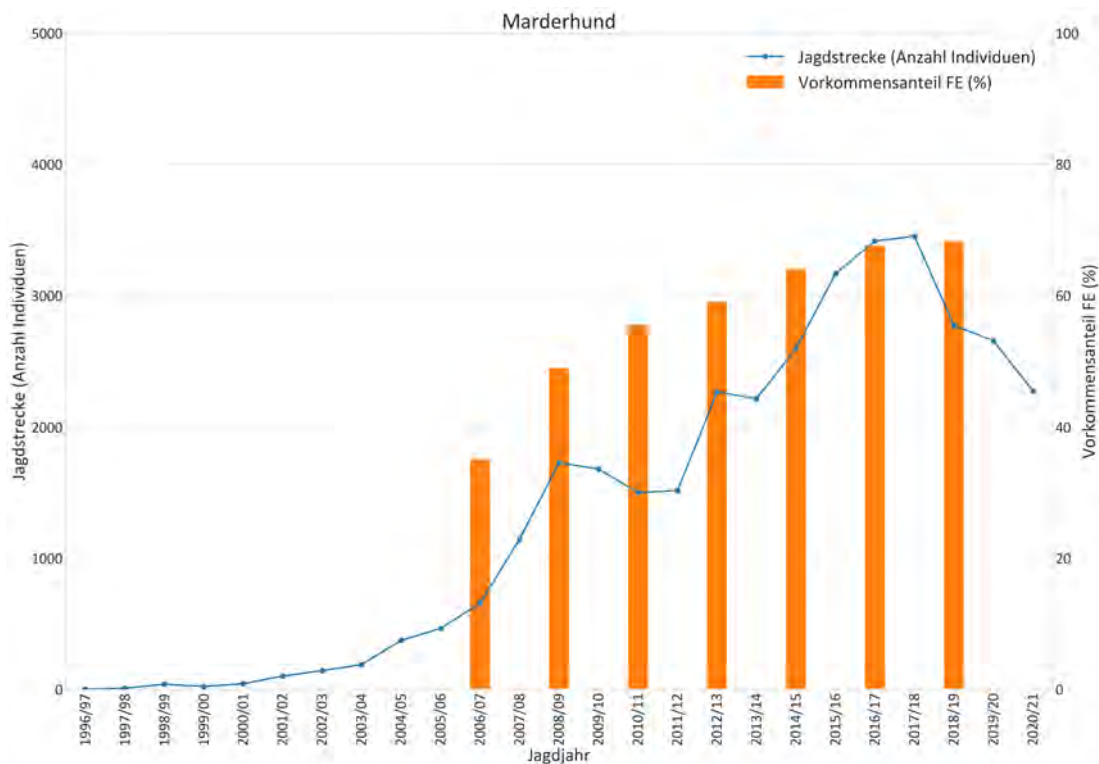


Abb. 2.3.: Darstellung der Jahresjagdstrecken von Marderhunden in Sachsen-Anhalt im Zeitraum von 1996 bis 2021 sowie dem Vorkommensanteil FE in ausgewählten Jahren (Daten aus: ANON. 2020, BAUDACH et al. 2021, DJV 2021c, SCHUMANN und WEINHARDT 2021)

In den Jahren 2004/05 bis 2018/19 kam es in Sachsen-Anhalt zu einer Zunahme der mittleren Geheckdichte von 370% (BARTEL et al. 2006, BAUDACH et al. 2021, SCHUMANN und WEINHARDT 2021). Aufgrund der Anstiege der Jagdstrecken und der Geheckdichten wird davon ausgegangen, dass auch die Populationsdichte gestiegen ist (BAUDACH et al. 2021).

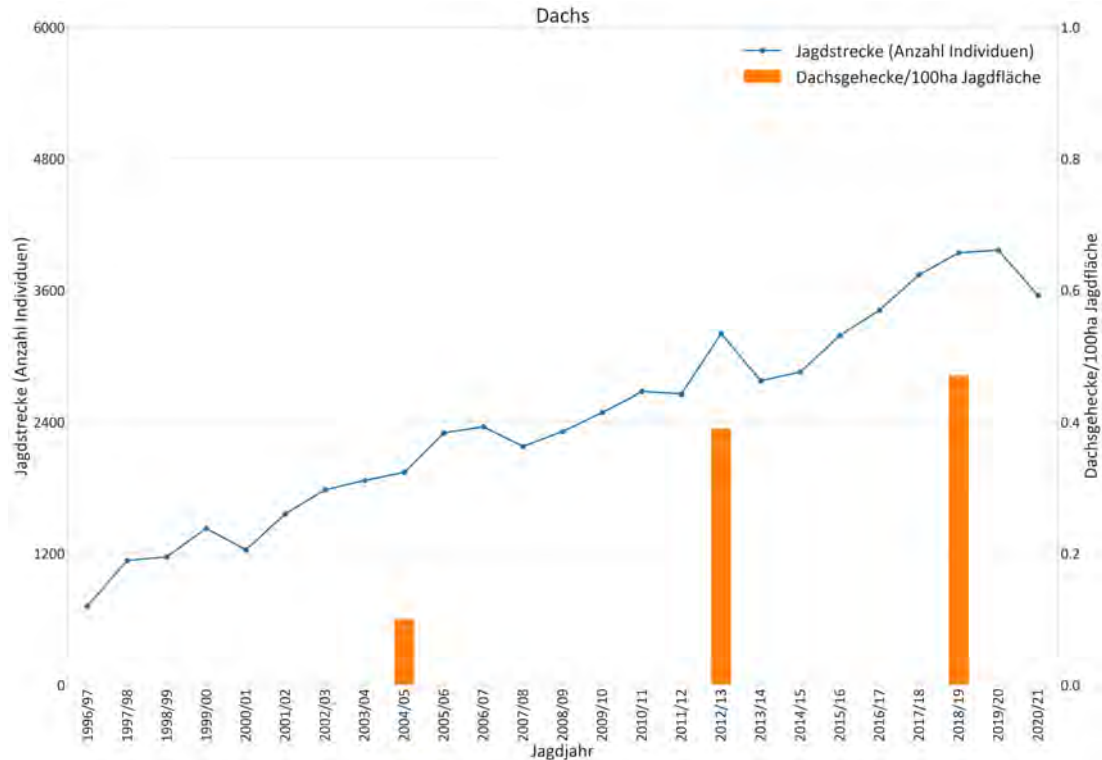


Abb. 2.4.: Darstellung der Jahresjagdstrecken von Dachsen in Sachsen-Anhalt im Zeitraum von 1996 bis 2021 sowie der Anzahl der Dachsgehecke pro 100 ha Jagdfläche in ausgewählten Jahren (Daten aus: BARTEL et al. 2006, DJV 2006a, DJV 2017, BAUDACH et al. 2021, DJV 2021a, SCHUMANN und WEINHARDT 2021)

Die Jagdstrecken der **Stein- und Baumarder** liegen in Sachsen-Anhalt im Durchschnitt beim Baumarder bei wenigen Hundert und beim Steinmarder bei rund 1500 Tieren pro Jahr. Die Zahlen schwanken jährlich (vgl. Abb. 2.5 und 2.6). Gründe hierfür werden nicht angegeben (ANON. 2020, SCHUMANN und WEINHARDT 2021). Die Populationsdichten beider Marderarten sind in den letzten Jahren in Sachsen-Anhalt stetig gestiegen (GREISER et al. 2019). Lag der Vorkommensanteil von Steinmardern im Jahr 2011 noch bei 69,3% der an der FE beteiligten Jagdbezirke in Sachsen-Anhalt, so stieg er im Jahr 2017 um 11,8% auf 81,1%. Eine ähnliche Steigerung (12,4%) ist für den Vorkommensanteil des Baumarders zu verzeichnen. Im Jahr 2011 kam dieser in 47,3% der an der FE beteiligten Jagdbezirke vor und im Jahr 2017 in 59,7% (GREISER et al. 2019, ANON. 2020).

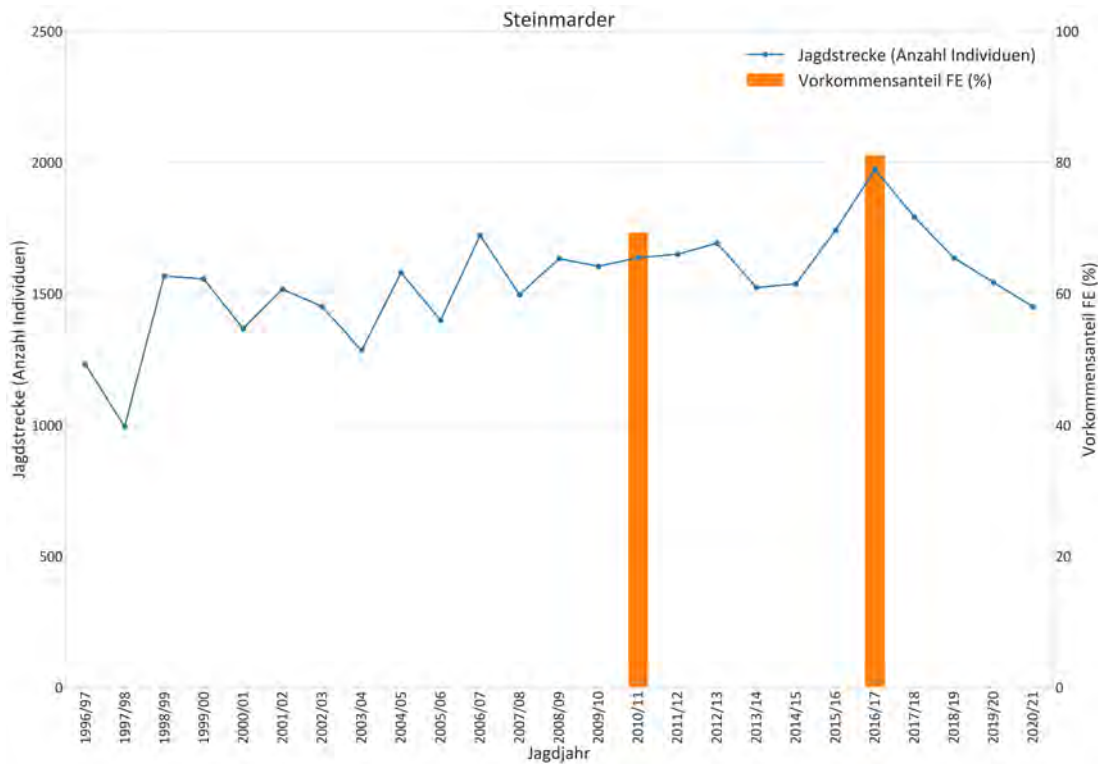


Abb. 2.5.: Darstellung der Jahresjagdstrecken von Steinmardern in Sachsen-Anhalt im Zeitraum von 1996 bis 2021 sowie dem Vorkommensanteil FE in ausgewählten Jahren (Daten aus: GREISER et al. 2019, ANON. 2020, SCHUMANN und WEINHARDT 2021)

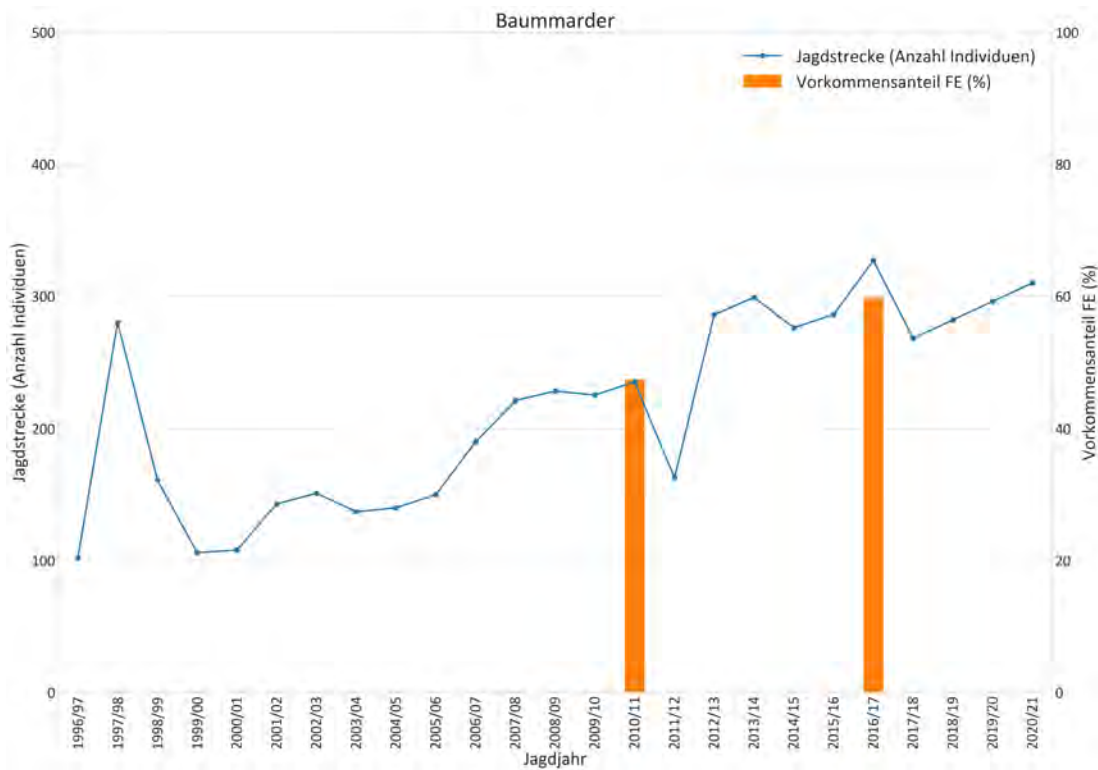


Abb. 2.6.: Darstellung der Jahresjagdstrecken von Baummardern in Sachsen-Anhalt im Zeitraum von 1996 bis 2021 sowie dem Vorkommensanteil FE in ausgewählten Jahren (Daten aus: GREISER et al. 2019, ANON. 2020, SCHUMANN und WEINHARDT 2021)

2.2. Wildkarnivoren als Krankheitsüberträger

In der Epidemiologie verschiedener Infektionserreger spielen Wildtiere eine wichtige Rolle (HLINAK et al. 2020). Wildkarnivoren sind bekannt als Träger, Reservoir und/oder Vektoren verschiedener viraler Krankheitserreger, wie z. B. dem RABV, WNV, CDV oder dem severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) 1 und 2 (DEEM et al. 2000, KRUSE et al. 2004, ROOT 2013, FOOKS et al. 2017, FREULING et al. 2020). Weiterhin fungieren sie als Träger/Überträger von Bakterien, Pilzen und Parasiten. Bekannte wichtige Krankheiten mit zoonotischem Potenzial sind hier u. a. die Tuberkulose, Tularämie, Salmonellose, Leptospirose, alveoläre Echinokokkose, Toxoplasmose oder eine Infektion mit dem Waschbärspulwurm *Baylisascaris procyonis* (MURRAY et al. 1999, WANDELER et al. 2003, KRUSE et al. 2004, SUTOR et al. 2011, BELTRÁN-BECK et al. 2012, RENTERÍA-SOLÍS 2015, KORNACKA et al. 2018). Diese Erreger/Krankheiten gewannen in den vergangenen Jahrzehnten immer weiter an Bedeutung. So wird davon ausgegangen, dass über 60% der Infektionskrankheiten des Menschen und ungefähr 75% der sogenannten „emerging diseases“, also der neu auftretenden Krankheiten beim Menschen, durch Zoonoseerreger verursacht werden (TAYLOR et al. 2001, CLEVELAND et al. 2001, JONES et al. 2008).

Die Übertragung der Erreger zwischen den Tieren und auch auf den Menschen erfolgt bspw. direkt durch Hautkontakt mit infizierten bzw. erkrankten oder toten Tieren, durch Bissverletzungen, durch Aerosole oder bei Karnivoren auch durch das Fressen von infizierten Beutetieren. Eine indirekte Übertragung von Krankheitserregern, z. B. eine fäkal-orale Aufnahme über mit Ausscheidungen kontaminierter Nahrung bzw. kontaminiertes Wasser oder über Staub ist ebenfalls möglich. Weiterhin können Insekten als Vektoren auftreten und zur Verbreitung der Erreger bei Tieren und Menschen beitragen (KRUSE et al. 2004, DUSCHER et al. 2015).

Die Faktoren, die Einfluss auf die Ausbreitung der Infektionserreger haben, sind vielfältig und ihr Zusammenspiel komplex. Sie können natürlichen Ursprungs oder durch den Menschen beeinflusst worden sein. Wichtige Faktoren sind u. a.:

- das Wachstum der menschlichen Bevölkerung und die damit einhergehende Urbanisierung und das Eindringen von Menschen in den Lebensraum der Tiere,
- die Intensivierung der Landwirtschaft zur Erzeugung von Nahrung für die wachsende menschliche Bevölkerung,
- der zunehmende Reiseverkehr,
- der globale Handel,
- der Transport von Tieren und tierischen Produkten über weite Strecken,
- die Umsiedlung von Wildtieren und die damit verbundene Einführung in neue geografische Regionen zu Zwecken des Naturschutzes, für die Gewinnung neuer landwirtschaftlicher Nutzflächen oder für die Jagd,

- sportliche Aktivitäten von Menschen in der Natur, wie das Schwimmen oder Wandern,
- die Jagd,
- der Klimawandel, verbunden mit der weiteren Ausbreitung von Arthropoden,
- die Fähigkeit von Erregern sich an neue Wirte anzupassen (KRUSE et al. 2004, BRADLEY und ALTIZER 2007, CUTLER et al. 2010).

Zunehmend kommt es durch die Veränderung der Landschaft durch den Menschen und durch das menschliche Bevölkerungswachstum und der damit verbundenen Ausbreitung menschlicher Siedlungen in den Lebensraum von Wildtieren zu Veränderungen der Habitate der Wildtiere oder zu einer geringeren Verfügbarkeit von Nahrungsquellen. Dies hat einen Einfluss auf die Populationsdynamik der Wildtiere und somit auch auf die Möglichkeit Erreger zu übertragen (DASZAK et al. 2000, KRUSE et al. 2004). Die in Kapitel 2.1 aufgeführten Wildkarnivoren, mit Ausnahme des Baummartens, haben sich in ihrer Entwicklung an ein Leben in der Nähe menschlicher Siedlungen angepasst. Besonders gut ist dies den Rotfüchsen, Waschbären und Steinmardern gelungen. In urbanen Gebieten finden sie ein saisonal unabhängiges Nahrungsangebot, bestehend aus menschlichen Abfällen, Kulturpflanzen (bspw. Obst und Gemüse), synanthrop lebenden Beutetieren (wie Nagetieren und Vögeln) sowie in menschlicher Obhut lebenden kleinen Haus- und Nutztieren (wie Lämmern oder Enten). Zudem werden sie teilweise durch den Menschen gefüttert. Weiterhin bieten menschliche Siedlung ausreichend Versteck- bzw. Rückzugsmöglichkeiten. Dies ermöglicht es den Tieren durch höhere Nachkommenszahlen und weniger Konkurrenz um Nahrung und Reviere höhere Populationsdichten zu erreichen. Es kommt zu einer Zunahme der Kontaktraten untereinander und zu anderen Tierarten sowie zum Menschen (BRADLEY und ALTIZER 2007, BATEMAN und FLEMING 2012). Aufgrund der höheren Nachkommenszahlen sind mehr für eine Infektion empfängliche Tiere vorhanden. Resultierend aus dem engeren Zusammenleben in urbanen Gebieten, der hohen Populationsdichte und den höheren Kontaktraten steigt die Gefahr der Ausbreitung von Infektionserregern/-krankheiten innerhalb der jeweiligen Tierart und deren Übertragung auf andere Spezies (BRADLEY und ALTIZER 2007, MURPHY et al. 2007). Besonders günstig ist dies für Infektionserreger mit einem breiten Wirtsspektrum. Hier sind die parasitären Erreger, wie *Echinococcus multilocularis*, *T. gondii* oder *Sarcoptes scabiei*, als Beispiele zu nennen (BATEMAN und FLEMING 2012, DUSCHER et al. 2015). Darüber hinaus profitieren auch Erreger, die sich schnell an neue Wirte anpassen können, vom engen Zusammenleben von Mensch und Tier (CUTLER et al. 2010).

Veränderungen oder Anpassungen der Erreger, bspw. durch Mutation, genetische Rekombination oder eine natürliche Selektion, beeinflussen die Epidemiologie von Zoonosen in einem Wildtierreservoir (KRUSE et al. 2004, CUTLER et al. 2010). So können sich v. a. Viren, schnell an neue Wirte anpassen. Geschehen ist dies z. B. während des

SARS-CoV-Ausbruchs in den Jahren 2002-2003 in China. Vermutet wird die Übertragung des Virus von Hufeisennasen-Fledermäusen der Gattung *Rhinolophus* auf Larvenroller (*Paguma larvata*), die zu den Karnivoren gehören, und von diesen auf den Menschen. Dabei könnte es durch den engen Kontakt zwischen den verschiedenen Spezies auf einem Tiermarkt und die dort möglicherweise stattgefundenen Übertragung des Virus auch zu dessen Anpassung an neue Wirte gekommen sein. Vorwiegend war das Gen betroffen, welches für das Spike-Protein kodiert. Dieses Protein ist an der Rezeptorbindung beteiligt und hat somit einen Einfluss auf das Wirtsspektrum des Virus (WANG und EATON 2007).

Der zunehmende Reiseverkehr und der fortschreitende Klimawandel, mit höheren Temperaturen, bedingen u. a. die weitere Ausbreitung von Arthropoden (KRUSE et al. 2004). Diese werden als potenzielle Vektoren zahlreicher Infektionserreger, wie dem WNV oder dem Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus (FSMEV), beschrieben (HUBÁLEK und HALOUZKA 1999, SÜSS et al. 2008). Weiterhin haben die Vektoren in urbanen Gebieten aufgrund des wärmeren Mikroklimas bessere Überlebenschancen. Sie können sich stärker vermehren und haben i. d. R. aufgrund der höheren Temperaturen eine verlängerte Aktivitätsperiode. Damit verbessern sich auch die Übertragungsmöglichkeiten von Infektionskrankheiten, wodurch sich das Risiko für Mensch und Tier, mit potenziell gefährlichen Erregern infiziert zu werden, erhöht (BRADLEY und ALTIZER 2007, BATEMAN und FLEMING 2012).

Die Erregerausbreitung wird zudem beeinflusst von jeglicher Art des Transports von Erregern, Vektoren oder Wirten. Dies schließt u. a. den globalen Handel, die vermehrte Reisetätigkeit von Menschen, das Verbringen von potenziell infizierten Tieren und tierischen Materialien an unterschiedliche Orte, den Vogelzug und andere mehr mit ein (KRUSE et al. 2004, CUTLER et al. 2010). So wurde bspw. durch die Ansiedlung von Waschbären in Europa auch der Waschbärspulwurm von Amerika eingeschleppt (SUTOR et al. 2011). Mit Tollwut infizierte Haushunde, die aus endemischen Gebieten nach Deutschland importiert werden, stellen nach wie vor eine Bedrohung der einheimischen Tiere und auch des Menschen dar. Zuletzt aufgetreten ist ein solcher Fall in Niedersachsen im September 2021 (ANON. 2021).

Sportliche Aktivitäten des Menschen in der Natur oder die Jagd führen ebenfalls zu vermehrten direkten oder indirekten Kontakten zwischen Mensch und Tier. Regelmäßig werden auf diesem Wege Erreger, wie *Brucella* spp., *Francisella tularensis* oder *Lep-tospira* spp. von Tieren auf den Menschen übertragen (CUTLER et al. 2010).

2.3. Monitoring/Surveillance bei Wildtieren

Das Vorkommen einer Vielzahl von neuen, exotischen oder wiederauftretenden, potenziell zoonotischen Krankheitserregern bei Wildtieren unterstreicht die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überwachung der Wildtierpopulationen. Diese Erreger können sich aufgrund der fortschreitenden Globalisierung schnell ausbreiten und stellen

demzufolge nicht nur eine Gefahr für die Wildtiere selbst, sondern auch für den Menschen sowie die Haus- und Zootiere dar. Um dieser Entwicklung entgegenzuwirken, ist das Zusammenwirken vieler Disziplinen erforderlich. Hier setzt das One Health-Konzept an, welches die interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Ärzten, Tierärzten und anderen Wissenschaftlern vorsieht. Grundlage dieses Konzepts bildet die Annahme, dass die Gesundheit der Menschen mit der von Tieren und mit der Umwelt untrennbar verbunden sind (MÖRNER et al. 2002, AMERICAN VETERINARY MEDICAL ASSOCIATION 2008, RODRÍGUEZ-PRIETO et al. 2015, LEMPP et al. 2017). Die zielgerichtete Beobachtung von Wildtieren stellt somit einen nützlichen und ergänzenden Bestandteil zu bestehenden Überwachungs-, Beobachtungs-, Vorbeugungs- und Bekämpfungsprogrammen von Krankheiten bei Menschen und Haustieren dar (OIE 2015a).

Der deutsche Begriff „Überwachung“ wird im Allgemeinen den englischen Begriffen „Monitoring“ und „Surveillance“ gleichgesetzt. Es bestehen jedoch Unterschiede zwischen beiden (CONRATHS et al. 2020).

CONRATHS et al. (2020) definieren das **Monitoring** als eine „kontinuierliche Sammlung von Daten über Gesundheits- und/oder Umweltparameter“, ohne dass das Ziel besteht in die zu beobachtende Population einzugreifen. Im Voraus werden eindeutige Kriterien festgelegt, nach denen das Monitoring durchgeführt werden soll. Auf diese Kriterien stützen sich die erhobenen Daten. Aus den Daten soll frühzeitig ersichtlich werden, wenn es zu Änderungen der Prävalenz und der Inzidenz einer Erkrankung kommt (CONRATHS et al. 2020).

Unter **Surveillance** versteht man nach CONRATHS et al. (2020) „die aktive Seuchenüberwachung als laufende Kontrolle einer Tierpopulation mit dem Ziel, Änderungen im Gesundheitsstatus der Population frühzeitig zu erkennen und durch konkrete Interventionen unmittelbar zu steuern.“ Es werden hierfür sowohl Daten aus der laufenden Überwachung, wie z. B. serologische Untersuchungsergebnisse aus Seuchenbekämpfungsprogrammen, als auch alle verfügbaren anderen Informationen, wie bspw. Ergebnisse aus einmalig durchgeführten Querschnittsuntersuchungen, genutzt, wenn diese relevant für die Seuchenbekämpfung sind (CONRATHS et al. 2020). In der Surveillance von Wildtieren werden die Daten systematisch, kontinuierlich oder wiederholt gemessen bzw. erhoben. Anschließend werden sie zusammengestellt, analysiert und an die jeweiligen Entscheidungsträger weitergeleitet, die daraus Gegenmaßnahmen ableiten können. Die Daten liefern wichtige Informationen zur Morbidität und Mortalität von Wildtieren und dokumentieren die Entwicklung von Krankheitsmustern über einen bestimmten Zeitraum (RODRÍGUEZ-PRIETO et al. 2015, OIE 2021). Das Monitoring bildet einen wichtigen Bestandteil der Surveillance (WIESNER und RIBBECK 2000). Die abschließende Kontrolle der Wirksamkeit des Überwachungsprogramms und der ergriffenen Maßnahmen gehört ebenfalls zur Surveillance. Dies können u. a. die Kontrolle des Impferfolges mittels serologischer Untersuchungen oder systema-

tisch durchgeführte Rückverfolgungsuntersuchungen sein, um die Eintragsquelle von Infektionserregern ausfindig zu machen (CONRATHS et al. 2020).

Somit sollten die beiden Begriffe Monitoring und Surveillance nicht verwechselt werden. Die Surveillance beinhaltet stets die Steuerung und auch die Kontrolle der Wirksamkeit von Bekämpfungsmaßnahmen, wohingegen das Monitoring unabhängig von der Durchführung dieser Maßnahmen durchgeführt wird (CONRATHS et al. 2020).

Anders als bei gehaltenen Tieren sind Beobachtungen und die Überwachung bei Wildtieren aufgrund ihrer Lebensweise schwieriger durchzuführen. Kranke Tiere ziehen sich oft zurück. Kadaver werden häufig nicht gefunden und können daher nicht untersucht werden. Weiterhin sind einige diagnostische Tests i. d. R. in Bezug auf ihre Sensitivität und Spezifität nicht für Wildtiere validiert. Darüber hinaus ist die Durchführung von Bekämpfungsmaßnahmen aufwändiger und erfordert eine gute Planung. Allerdings sind die Überwachungsmaßnahmen trotzdem sinnvoll, da wichtige Erkenntnisse über das Auftreten bestimmter Krankheiten oder Erreger gewonnen werden können. Diese werden genutzt, um gesundheitliche und wirtschaftliche Risiken für gehaltene Tiere und Menschen abschätzen zu können und ggf. zu verringern. Wichtig hierfür ist, dass die Maßnahmen fortlaufend und kontinuierlich durchgeführt werden und verwertbare Informationen liefern (OIE 2015a).

Bei Wildtieren ist eine Unterscheidung zwischen allgemeiner Krankheitsüberwachung (englisch: disease surveillance), also der Klärung der Erkrankungs- oder Todesursache krank oder tot aufgefunder Wildtiere, und gezielter Erregerüberwachung (englisch: pathogen surveillance), dem Nachweis von Erregern bei einer Tierart, unabhängig vom klinischen Verlauf, sinnvoll. Die Basis der allgemeinen Krankheitsüberwachung bilden die pathologisch-anatomische und histologische Untersuchung. Diese Art der Überwachung wird durchgeführt, um zu erfahren, welche Erreger und Krankheiten in der Wildtierpopulation zirkulieren, bei welchen Tierarten sie gerade vorkommen, wie sie geografisch verteilt sind, unter welchen Bedingungen sie auftreten und ob sich diese Bedingungen im Laufe der Zeit verändert haben. Zudem können neu auftretende Erreger oder Krankheiten erkannt werden. Hierbei kann ein breites Spektrum an Tierarten und Erregern abgedeckt werden, was jedoch die allgemeine Krankheitsüberwachung schwierig durchführbar, aufwendig und teuer macht. Im Gegensatz dazu liegt der Fokus bei der gezielten Erregerüberwachung auf einem oder mehreren bestimmten Erreger/n bei einer oder mehreren Wildtierart/en. Das Ziel hier ist es, neue Informationen über bestimmte Erreger innerhalb eines bestimmten Gebietes zu gewinnen. So soll bspw. ermittelt werden, ob bestimmte Erreger in einem Gebiet vorkommen oder wie diese dort verbreitet sind. Weiterhin kann geklärt werden, ob eine Region frei von bestimmten Erregern ist. Beide Formen der Überwachung unterscheiden sich in der Art der Probennahme. Die allgemeine Krankheitsüberwachung stützt sich auf willkürlich entnommene Proben, wohingegen die Probennahme bei der gezielten Erregerüberwachung planmäßig und in Abhängigkeit von der jeweiligen Fragestellung erfolgt. Hierfür werden ganze Tierkörper oder auch nur Blut-, Kot- oder Tupferproben

untersucht. Weiterhin können die Proben gemäß den Anforderungen der diagnostischen Tests entnommen werden (OIE 2015a, OIE 2015b).

2.4. Morphologisch erfassbare Veränderungen im Gehirn

Im Gehirn und in den Hirnhäuten können verschiedene Veränderungen auftreten, die morphologisch, insbesondere bei einer histologischen Untersuchung, erfassbar sind. Dabei kann es sich um reaktive, u. a. entzündliche oder degenerative und/oder neoplastische Prozesse handeln.

Entzündungen können sowohl infolge infektiöser, als auch nicht-infektiöser Ursachen auftreten. Infektiös bedingte Prozesse werden durch verschiedene Erreger, wie Viren, Bakterien, Parasiten oder Pilze, hervorgerufen (CANTILE und YOUSSEF 2016). In den sich anschließenden Kapiteln 2.5, 2.6 und 2.7 soll auf spezifisch ausgewählte Infektionserreger detaillierter eingegangen werden. Nicht-infektiös bedingte Läsionen können Folge einer überschießenden Immunantwort, genetisch oder toxisch bedingt oder mit Neoplasien assoziiert sein (AMUDE et al. 2010, TALARICO und SCHATZBERG 2010, CANTILE und YOUSSEF 2016). So existieren bei Fleischfressern als nicht-infektiös bedingte, allerdings ätiologisch nicht genau geklärte Krankheiten u. a. die nekrotisierende Meningoenzephalitis, die nekrotisierende Leukoenzephalitis und die granulomatöse Meningoenzephalomyelitis (O'NEILL et al. 2005, AMUDE et al. 2010, TALARICO und SCHATZBERG 2010). Auf nicht-infektiöse, neoplastische oder toxisch ausgelöste Veränderungen wird nicht weiter eingegangen, da der Fokus im Folgenden auf infektiös-bedingten v. a. entzündlichen Prozessen liegt.

Neben den morphologisch erfassbaren Entzündungen im Gehirn können u. a. auch andere reaktive und zudem degenerative Veränderungen sowie zusätzlich postmortale Artefakte, wie Autolyse, Fäulnis und durch das Einfrieren bedingte Zellläsionen auftreten. Diese werden im Folgenden kurz beschrieben.

2.4.1. Reaktive Veränderungen im Gehirn

Reaktive Veränderungen umfassen Entzündungen in der Hirnhaut und im Gehirn, die Gliose, Satellitose, Neuronophagie und neuronale Nekrose.

Entzündungen im Gehirn werden als Enzephalitis und in den Hirnhäuten als Meningitis bezeichnet. Eine kombinierte Entzündung in den Hirnhäuten und im Gehirn wird als Meningoenzephalitis benannt (MUÑANA 1996, BAUMGÄRTNER und SCHMIDT 2020).

Die Charakterisierung einer Entzündung basiert insbesondere auf der/den an dieser beteiligten Entzündungszellpopulation/-en, die histologisch erfasst und dokumentiert werden. Histomorphologisch können Meningitiden und/oder Enzephalitiden grundlegend in nicht-eitrige, eitrige, granulomatöse und eosinophile Entzündungsformen

eingeteilt werden. Bei der nicht-eitrigen Entzündung dominieren mononukleäre Entzündungszellen (Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen), wohingegen neutrophile Granulozyten fehlen.

Vitale und degenerierte neutrophile Granulozyten und Zelldetritus sind typische Kennzeichen einer eitrigen (purulenten, pyogenen) Entzündung. Gegebenenfalls kann proteinreiches Exsudat oder auch Fibrin (fibrinopurulent) bei diesem Entzündungstyp auftreten. Bei zusätzlichem Vorhandensein akuter Gewebe-/Zelluntergänge wird die Entzündung als eitrig-nekrotisierender Prozess spezifiziert. Abhängig vom Verlauf der eitrigen Entzündung (subakut/chronisch) können zudem auch mononukleäre Entzündungszellen beteiligt sein.

Granulomatöse Entzündungen werden von Makrophagen dominiert. Zusätzlich treten zudem Lymphozyten, Plasmazellen, und in Abhängigkeit von der Noxe auch neutrophile (ggf. pyogranulomatös) und evtl. eosinophile Granulozyten auf. Wird eine körnchenartige Entzündungszellansammlung beobachtet, spricht man von einer Granulomformation. In den Meningen können die Makrophagen auch ohne Granulomformation diffus verteilt sein, dann wird von einer diffus histiozytären Entzündung gesprochen.

Bei eosinophilen Entzündungen kommen zusätzlich zu mononukleären Entzündungszellen auch eosinophile Granulozyten vor. Diese müssen jedoch nicht das Entzündungsgeschehen dominieren (ZACHARY 2009, CANTILE und YOUSSEF 2016, BAUMGÄRTNER und SCHMIDT 2020).

Es werden fokale (Veränderung beschränkt sich auf eine Lokalisation), multifokale (Veränderung in mehreren Lokalisationen) und diffuse (Veränderung generalisiert in allen Lokalisationen) Verteilungsmuster unterschieden. Hierbei können die freien Entzündungszellen im Gehirn perivaskulär (um Gefäße), periventrikulär (in der Nachbarschaft zu den Ventrikeln) und/oder parenchymatös (im Neuropil) vorkommen. In den Meningen treten entzündliche Infiltrate, neben fokaler, multifokaler oder diffuser Verteilung, eventuell mit einer perivaskulären Akzentuierung auf (ZACHARY 2009, CANTILE und YOUSSEF 2016, BAUMGÄRTNER und SCHMIDT 2020).

Weitere reaktive Veränderungen stellen die im Folgenden aufgeführten Prozesse dar.

Unter **Gliose** versteht man die Zunahme von Gliazellen durch Vermehrung des Zytoplasmas der Einzelzelle (Hypertrophie) und häufig eine Erhöhung der Zellzahl durch Zellproliferation (Hyperplasie). Am häufigsten handelt es sich dabei um eine Proliferation von Astrozyten bzw. Mikrogliazellen/Makrophagen. Die Mikrogliazellen gehören zum mononukleären Phagozyten-System und stellen im Gehirn die organotypische ortständige Makrophagenpopulation dar. Als Gliaknötchen werden Ansammlungen von Mikrogliazellen/Makrophagen bezeichnet (BRAUND 1980, WOHLSEIN et al. 2013). Die aktivierten Mikrogliazellen können mit konventionellen Techniken nicht von den aus dem Blut stammenden Makrophagen unterschieden werden. Deshalb wird von aktivierten Mikrogliazellen/Makrophagen gesprochen, um eine eindeutige Festlegung auf die Histogenese der Zellen zu vermeiden (BAUMGÄRTNER 2012).

Eine Differenzierung der an verschiedenen reaktiven Prozessen beteiligten Einzelzellen/Gehirnmakrophagen kann u. a. mit Hilfe immunhistochemischer Untersuchungen vorgenommen werden (SPITZBARTH et al. 2016).

Eine perineuronale Zunahme von Zellen, vorwiegend von Oligodendrozyten, infolge einer neuronalen Schädigung wird als **Satellitose** verstanden. Darüber hinaus sind Astrozyten und Mikroglia an dieser perineuronalen Proliferation beteiligt (BRAUND 1980, WOHLSEIN et al. 2013). Eine Satellitose kann jedoch auch als Zufallsbefund ohne spezifische Ursache auftreten (WOHLSEIN et al. 2013).

Neuronophagie bezeichnet die Beseitigung zugrunde gegangener Nervenzellen durch aktivierte Mikrogliazellen/Makrophagen, die sich zuvor als Satellitenzellen um geschädigte Neuronen gruppieren (BRAUND 1980, HATANPAA und KIM 2014).

Als **nekrotische Neuronen (neuronale Nekrosen)** werden zugrunde gegangene Zellen verstanden, die lichtmikroskopisch einen eosinophilen, geschrumpften, zumeist dreieckigen Zelleib mit kondensiertem Zytoplasma und regressive Kernveränderungen (Zellkern geschrumpft, pyknotisch, häufig ebenfalls dreieckig) besitzen. Der Zellkern ist dabei oftmals exzentrisch lokalisiert (ZACHARY 2009, BAUMGÄRTNER 2012, HATANPAA und KIM 2014). Nukleolus und Nissl-Substanz sind häufig nicht mehr nachweisbar (ZACHARY 2009). Zugrunde gegangene Nervenzellen werden mittels Neuronophagie beseitigt (WOHLSEIN et al. 2013).

2.4.2. Degenerative Veränderungen im Gehirn

Die Demyelinisierung und die Malazie werden unter den degenerativen Veränderungen zusammengefasst.

Die **Demyelinisierung** (syn. Entmarkung bzw. Markscheidenverlust) ist durch Degeneration und Verlust von präexistentem Myelin charakterisiert. Die primäre Demyelinisierung entwickelt sich als Folge einer direkten Schädigung der Myelinscheiden bei intaktem Axon (z. B. bei Staupevirusinfektionen). Sekundäre Demyelinisierungen umfassen Verlust und Degeneration von Myelin nach primären Schäden an Axonen (z. B. bei Entzündungsprozessen oder Intoxikationen). Histologisch fällt eine verminderte Anfärbarkeit (Verlust der Eosinophilie im Hämalaun-Eosin (HE)-gefärbten Präparat) der weißen Substanz auf (BRAUND 1980, BAUMGÄRTNER 2012, WOHLSEIN et al. 2013). Dies kann differenzialdiagnostisch auch Folge von Ödemen sein, da es bei beiden Prozessen (Ödem, Demyelinisierung) zu einer charakteristischen Vakuolisierung der weißen Substanz kommt (SUMMERS und APPEL 1987, ZACHARY 2009, BAUMGÄRTNER 2012). Der Demyelinisierungsprozess kann in einem Status spongiosus enden (MCCULLOUGH et al. 1974, ZACHARY 2009). Hier entstehen u. a. sekundär zu zytotoxischen und vasogenen Ödemen multiple flüssigkeitsgefüllte, extra- und intrazelluläre Hohlräume in der weißen Substanz des ZNS. Dies geschieht als Folge der Akkumulation von Ödemflüssigkeit. Die Degeneration von Myelinscheiden führt

außerdem zur Freisetzung von Lipiden und anderen Myelinkomponenten in den extrazellulären Raum, was eine Aktivierung von Mikrogliazellen und Anlockung von Makrophagen nach sich zieht (ZACHARY 2009). Da mittels der konventionellen Lichtmikroskopie am HE-gefärbten Präparat nicht unterschieden werden kann, inwieweit es sich um eine Vakuolisierung als Folge eines Ödems und/oder einer Demyelinisierung handelt, wenn keine Spezialverfahren (z. B. Luxol-Fast-Blue-Färbung, dient der Darstellung von Myelinscheiden) zur Differenzierung der Prozesse eingesetzt werden, können alternativ die Begriffe Vakuolisierung und Demyelinisierung gemeinsam deskriptiv verwendet werden. Zudem können auch in den Nervenzellen selbst intrazytoplasmatische Vakuolen oder Hohlräume auftreten (WOHLSEIN et al. 2013).

Eine **Malazie** beschreibt eine großflächige Nekrose von Neuroparenchym. Sie kann histologisch von einem Ödem, einer Infiltration von Entzündungszellen und aktivierten Mikrogliazellen/Makrophagen mit deutlich vakuolisiertem Zytoplasma (sog. Gitterzellen) oder mit eosinophil erscheinendem Zytoplasma mit exzentrischem, vesikulärem Zellkern (sog. Gemistozyten/aktivierte Astrozyten) begleitet werden (BAUMGÄRTNER 2012).

2.4.3. Autolyse, Fäulnis und Gefrierartefakte

Autolyse (Autodigestion, Mazeration) bezeichnet den Abbau von organischer Substanz durch körpereigene Enzyme ohne Beteiligung von Mikroorganismen (WOHLSEIN und REIFINGER 2015, FINNIE 2016). Meist sind autolytische Zersetzungs Vorgänge von heterolytischen Fäulniserscheinungen begleitet (WOHLSEIN und REIFINGER 2015, BROOKS 2016). Histologisch treten Vakuolisierungen in Neuronen, Gliazellen und im Neuropil auf (FINNIE 2016).

Fäulnis ist eine anaerob-bakterielle Leichenzersetzung durch überwiegend reduktive Prozesse mit Entwicklung faulig riechender Gase. Die Bakterien können sowohl Eigen- als auch Fremdflora sein, die agonal oder postmortal in das Blut gelangt sind. In Folge einer Gasbildung (Schwefelwasserstoff, Ammoniak, Kohlenstoffdioxid, Methan) durch die anaeroben Bakterien können parenchymatöse Organe eine feinwabige Textur (Fäulnisemphysem) annehmen. Im Rahmen der Fäulnisprozesse nimmt das Gehirn eine graue bis rötliche Farbe an und verflüssigt sich. Histologisch zu beobachten sind neben den Gasblasen, saprophytische Bakterien und Strukturverlust der Gewebearchitektur. Zudem ist das Gewebe schlecht anfärbbar. Wann es zum Eintritt von Fäulnis kommt, ist stark von den Umgebungstemperaturen abhängig (WOHLSEIN und REIFINGER 2015, BROOKS 2016).

Gefrierartefakte entstehen beim Einfrieren von Gewebe, Organen, Tierkörpern und gehen insbesondere mit einer Eiskristallbildung einher, die zu einer mechanischen Irritation der Zellen und des Gewebes führt, welche wiederum eine Zerstörung der Gewebearchitektur mit sich bringt (ROSENE et al. 1986, WOHLSEIN et al. 2016). Derartige Veränderungen treten v. a. im Gehirn auf (BARAIBAR 1984). Histomorphologisch

werden optisch leere Vakuolen, variabel in Anzahl, Größe und Dichte beschrieben. Insbesondere in den Nervenzellen treten hier zunächst intrazytoplasmatische Vakuolen in Erscheinung. Zusätzliche Vakuolen entstehen als Folge einer Kapillarerweiterung. In schwerwiegenden Fällen kommt es zu rissförmigen Spalträumen im Gewebe durch die Ruptur von Zellen und Kapillaren. Als Steigerung hierzu wird die eigentliche Morphologie des Neuropils durch ein Netzwerk an Hohlräumen vollständig verdrängt (ROSENE et al. 1986). Gefrierartefakte im Gehirn äußern sich darüber hinaus histologisch durch eine schlechtere Anfärbarkeit des Gewebes, durch Hämolyse, Akkumulation extrazellulärer Flüssigkeit (u. a. infolge Zellmembranschädigungen und veränderter osmotischer Verhältnisse), Zellschrumpfungen, das Ablösen der Meningen sowie das deutlichere Hervortreten kollagener Fasern in den Meningen (BARAIBAR 1984).

Neben dem Erkennen postmortal bedingter Artefakte ist bei der lichtmikroskopischen Auswertung der HE-gefärbten Gehirnpräparate u. a. auch darauf zu achten, dass bei der Herstellung von histologischen Paraffinschnitten optisch leere Räume (Fixierungsartefakte) um größere Axone durch das Auswaschen von Fettanteilen aus den Myelinlamellen entstehen. Auch bei akuten vasogenen Ödemen treten perineuronale und perivaskuläre geweitete Räume als Folge des Durchtritts von Flüssigkeit durch die Blut-Hirn-Schranke auf, was schwer von Fixierungsartefakten bei der Herstellung von Paraffinschnitten abgrenzbar ist (ZACHARY 2009). Bei vasogenen Ödemen kommt es als sekundärer Effekt zum Auseinanderdrängen von Zellen und ihrer Fortsätze und das Gewebe nimmt eine blassrosa Farbe im HE-gefärbten Präparat an. Zytotoxische (zelluläre) Ödeme sind hingegen durch eine vakuoläre Zellschwellung gekennzeichnet (ZACHARY 2009, BAUMGÄRTNER 2012).

2.5. Infektionserreger - ausgewählte Viren

Zahlreiche Viren sind potenziell in der Lage Meningitiden und/oder Enzephalitiden bei (Wild-)Karnivoren zu verursachen. Die Tabelle 2.2 bietet eine Übersicht über diese Viren und deren taxonomische Einordnung. Eine Auswahl der benannten Viren, die Teil der Untersuchungen dieser Arbeit gewesen sind, wird in den folgenden Kapiteln näher besprochen. Dort werden auch die durch diese Erreger verursachten, typischen Veränderungen in Gehirn und/oder Meningen mit aufgeführt.

Tab. 2.2.: In der Literatur bei (Wild-)Karnivoren beschriebene, ausgewählte Viren, die Meningitiden und/oder Enzephalitiden verursachen können

Familie (Unterfamilie)	Gattung	Virusname *	Referenz
<i>Bornaviridae</i>	<i>Orthobornavirus</i>	Borna disease virus 1 (klassisches Bornavirus)	DEGIORGIS et al. (2000), RUBBENSTROTH et al. (2021)
<i>Rhabdoviridae</i> (<i>Alpharhabdovirinae</i>)	<i>Lyssavirus</i>	Rabies virus (klassisches Tollwutvirus)	MÜLLER und FREULING (2020), WALKER et al. (2022)
<i>Paramyxoviridae</i> (<i>Orthoparamyxovirinae</i>)	<i>Morbillivirus</i>	Canine distemper virus (Staupevirus)	DEEM et al. (2000), RIMA et al. (2019)
	<i>Henipavirus</i>	Nipah virus	MIDDLETON et al. (2002), RIMA et al. (2019)
<i>Paramyxoviridae</i> (<i>Rubulavirinae</i>)	<i>Orthorubulavirus</i>	Parainfluenza virus 5 (früher: kanines Parainfluenzavirus)	BAUMGÄRTNER et al. (1982), RIMA et al. (2019)
<i>Peribunyaviridae</i>	<i>Orthobunyavirus</i>	La Crosse virus	BLACK et al. (1994), HUGHES et al. (2020)
<i>Orthomyxoviridae</i>	<i>Alphainfluenzavirus</i>	Influenza A virus	KLOPFLEISCH et al. (2007), ICTV (2022)
<i>Astroviridae</i>	<i>Mamastrovirus</i>	Mink astrovirus 1 (Nerz-Astrovirus)	BLOMSTRÖM et al. (2010), ICTV (2022)
<i>Flaviviridae</i>	<i>Flavivirus</i>	Tick-borne encephalitis virus (Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus)	WEISSENBOCK et al. (1998a), SIMMONDS et al. (2017)
		West Nile virus (West-Nil-Virus)	LICHTENSTEIGER et al. (2003), SIMMONDS et al. (2017)

Fortsetzung Tab. 2.2

Familie (Unterfamilie)	Gattung	Virusname*	Referenz
		Louping ill virus	SIMMONDS et al. (2017), DAGLEISH et al. (2018)
<i>Matonaviridae</i>	<i>Rubivirus</i>	Rustrela Virus	ICTV (2022), MATIASEK et al. (2022), PFAFF et al. (2022)
<i>Picornaviridae</i> (<i>Caphtho- virinae</i>)	<i>Cardiovirus</i>	Cardiovirus A1; Encephalomyocarditis virus 1	SCHWAB et al. (2007), ZELL et al. (2017)
<i>Herpesviridae</i> (<i>Alphaherpes- virinae</i>)	<i>Varicellovirus</i>	Suid alphaherpesvirus 1; Pseudorabies virus (Aujeszky-Virus)	BITSCH und MUNCH (1971), GATHERER et al. (2021)
		Canid alphaherpesvirus 1 (kanines Herpesvirus Typ 1)	PERCY et al. (1970), GATHERER et al. (2021)
<i>Adenoviridae</i>	<i>Mastadenovirus</i>	Canine adenovirus 1 (kanines Adenovirus 1)	GREEN et al. (1930), BENKŐ et al. (2022)
<i>Parvoviridae</i> (<i>Parvovirinae</i>)	<i>Protoparvovirus</i>	Canine parvovirus 2 (kanines Parvovirus Typ 2)	JOHNSON und CASTRO (1984), COTMORE et al. (2019)
<i>Circoviridae</i>	<i>Circovirus</i>	Canine circovirus (kanines Circovirus)	LI et al. (2013), BREITBART et al. (2017)
		Fox circovirus (Fuchscircovirus)	BEXTON et al. (2015), BREITBART et al. (2017)

* der Virusname wird in englischer Sprache aufgeführt; falls eine deutsche Bezeichnung vorhanden ist, befindet sich diese in Klammern dahinter

2.5.1. Klassisches Tollwutvirus (Rabies Virus, RABV)

Das RABV aus der Gattung *Lyssavirus* ist der Erreger der klassischen, terrestrischen Tollwut.

Lyssaviren werden nach genetischen und serologischen Gesichtspunkten in drei Phylogruppen eingeteilt. Das RABV gehört zur Phylogruppe I (RUPPRECHT et al. 2017, NADIN-DAVIS 2020). Gegen die jeweiligen Viren als Mitglieder einer Phylogruppe wird nach einer Impfung eine kreuzprotektive Immunität gebildet (OIE 2018c).

Erstmals erwähnt wurde das RABV im 23. Jahrhundert v. Chr. im Eshnunna-Code (BAER 2007). Der Begriff „Rabies“ stammt vermutlich vom lateinischen Wort *rabere* oder vom Alt-Indischen Sanskrit *rabhas* ab und bedeutet *Toben* oder *Wüten* (DALFARDI et al. 2014). Die geschlossenen Virionen des RABV mit einer Breite von 60 bis 110 nm und einer Länge von 130 bis 250 nm (DAVIES et al. 1963, HUMMELER et al. 1967) bestehen aus dem innen liegenden Nukleokapsid und einer Lipidhülle. Im Nukleokapsid befindet sich eine einzelsträngige Ribonukleinsäure (RNA) mit negativer Orientierung, die ca. 11,9 kb groß ist (WUNNER und CONZELMANN 2020) und die für fünf Hauptstrukturproteine (Nukleokapsid- (N), Phospho- (P), Matrix- (M) und Glykoprotein (G) sowie RNA-abhängige RNA-Polymerase bzw. „large protein“(L)) kodiert (CONZELMANN et al. 1990, FISHER et al. 2018). Das Glykoprotein ist u. a. verantwortlich für den Neurotropismus und für die humorale Immunantwort des infizierten Wirtes (CANTILE und YOUSSEF 2016, WUNNER und CONZELMANN 2020).

Tollwutviren sind nahezu weltweit verbreitet (WALLACE und BLANTON 2020). Die Hauptreservoirare aller Lyssaviren sind im Allgemeinen die Fledermäuse. Für das Iko-ma lyssavirus und das Mokola lyssavirus ist allerdings bisher kein Hauptwirt bekannt (WALLACE und BLANTON 2020). Beim RABV bilden Fledermäuse nur in Amerika das Hauptreservoir. In den anderen Teilen der Welt sind Karnivoren die Hauptwirte. Epidemiologisch können bei Karnivoren zwei Formen der klassischen Tollwut unterschieden werden, die urbane und die sylvatische Tollwut. Hauptüberträger der urbanen Tollwut sind vornehmlich Hunde und bei der sylvatischen Tollwut sind es Wildkarnivoren, wie Rotfüchse, Waschbären oder Marderhunde (FOOKS et al. 2017, MÜLLER und FREULING 2020). Prinzipiell können sich alle Säugetiere, somit auch Menschen, als sogenannte Spillover- oder Fehlwirte mit dem RABV infizieren. Die Fehlwirte sind nicht in der Lage das Virus in ihrer Population zirkulieren zu lassen, da dieses an das Hauptreservoir und nicht an den Fehlwirt angepasst ist (MÜLLER und FREULING 2020).

Deutschland ist seit 2008 frei von der terrestrischen Tollwut (FLI 2019b). Es treten jedoch sporadisch Fälle durch illegal in das Land gebrachte Hunde auf, wie zuletzt im September 2021 (ANON. 2021). Weitere Spezies der Gattung *Lyssavirus*, wie das European bat lyssavirus (EBLV) 1 und 2, das Bokeloh bat lyssavirus (BBLV) und das Lleida bat lyssavirus (LLEBV) zirkulieren allerdings nach wie vor innerhalb der Fledermauspopulation (WALLACE und BLANTON 2020, KLEIN et al. 2021). So wurden in den

Jahren 2016 bis 2020 in Deutschland 68 Fälle mit dem EBLV 1 und zwei Fälle mit dem BBLV bei Fledermäusen nachgewiesen (FLI 2017, FLI 2018, FLI 2019b, FLI 2020a, FLI 2021). Die Tollwut der Fledermäuse stellt einen eigenen Infektionszyklus dar. Unabhängig von der betroffenen Tierart handelt es sich um eine anzeigepflichtige Tierseuche (ANON. 2020a).

Das RABV wird durch einen Biss, Kratzen oder Lecken eines Virusträgers mittels virushaltigem Speichel übertragen. Wichtig dabei ist der Kontakt zur verletzten Haut oder zur Schleimhaut (FISHER et al. 2018). Nach der Übertragung vermehrt sich das Virus unabhängig von der Tierart im Wirt an der Eintrittsstelle in den Muskel- oder peripheren Nervenzellen (GNANADURAI et al. 2013, MÜLLER und FREULING 2020). Von dort erfolgt der zentripetale, axonale Transport über motorische und sensorische Neuronen in Richtung ZNS, wo es sich in den neuronalen Zellen vermehrt und sich ausgehend vom Hirnstamm bis hin zum Großhirn ausbreitet (GREENE 2012d, MÜLLER und FREULING 2020). Mit fortschreitender Ausbreitung im ZNS und damit einhergehenden neuronalen Dysfunktionen treten sichtbare klinische Symptome auf (FU und JACKSON 2005). Im Anschluss erfolgt die zentrifugale Ausbreitung zurück in die Peripherie, z. B. in die Speicheldrüsen, die Kornea, die Haut oder das Herz. In den Speicheldrüsen erfolgt wieder eine Vermehrung des Virus. Es kann von hier freigesetzt und auf andere Säugetierspezies übertragen werden (ROSSITER und JACKSON 2020).

Die im Folgenden aufgeführten Symptome und Befunde beziehen sich auf (Wild-)Karnivoren. Abhängig von der Lokalisation der Bissstelle (Eintrittspforte), der dort vorkommenden Anzahl bzw. Dichte an Nerven und der Nähe zum ZNS, der Virusdosis, dem Virusstamm, der Empfänglichkeit und dem Immunstatus des betreffenden Wirtes beträgt die Inkubationszeit Wochen bis Monate. Meist treten erste klinische Symptome jedoch in einem Zeitraum von wenigen Tagen bis einigen Monaten nach Viruskontakt auf (GNANADURAI et al. 2013, FOOKS et al. 2017, FISHER et al. 2018). Zu Beginn der Erkrankung können die Symptome unspezifisch sein. Lethargie, Fieber, Appetitlosigkeit, Erbrechen oder Anorexie werden beobachtet. Aufgrund des Neurotropismus des Virus zeigen sich im weiteren Verlauf vornehmlich Symptome infolge des Befalls und der Schädigung des ZNS, wie Speicheln und atypischem Verhalten (MÜLLER und FREULING 2020). Bei Karnivoren werden klassischerweise zwei Formen der Erkrankung unterschieden, die rasende und die stille Wut (GREENE 2012d). Bei der rasenden Wut kommt es zu Verhaltensauffälligkeiten, wie Unruhe, Aggressivität, Verlust der Scheu und vermehrtem Speichelfluss. Die stille oder paralytische Wut ist gekennzeichnet durch Muskelschwäche und fortschreitende Lähmungen der Muskulatur. Die Tiere haben Schluckstörungen und zeigen eine Hydrophobie infolge einer Paralyse des Pharynx. Diese Symptome der stillen Wut können allerdings auch in der späten Phase der rasenden Wut auftreten. In der Regel sterben die Tiere nach wenigen Tagen infolge einer schnell voranschreitenden Paralyse der Atemmuskulatur (BAUMGÄRTNER 2012, FOOKS et al. 2017, MÜLLER und FREULING 2020).

Während der Sektion von Karnivoren, die infolge einer RABV-Infektion verstarben,

werden i. d. R. keine auffälligen Veränderungen gefunden, die spezifisch für diese Erkrankung sind. Allerdings können Wunden, Automutilationen oder in den Gastrointestinaltrakt aufgenommene Fremdkörper hinweisend für eine ZNS-Störung sein (BAUMGÄRTNER 2012, CANTILE und YOUSSEF 2016).

Die histopathologischen Veränderungen im Gehirn, unabhängig von der betroffenen Spezies, sind zumeist geringgradig ausgeprägt. Eine nicht-eitrige Meningoenzephalomyelitis und Ganglionitis, eine Aktivierung von Gliazellen und eine Neuronophagie treten auf (CANTILE und YOUSSEF 2016). Bei Karnivoren werden außerdem neuronale Degenerationen und Vakuolisierungen des Neuropils bis hin zum Bild einer spongiformen Enzephalopathie beschrieben (BAUMGÄRTNER 2012, CANTILE und YOUSSEF 2016). Die für eine RABV-Infektion typischen, intrazytoplasmatischen Einschlusskörperchen (sog. Negri-Körperchen) können bei ihnen häufig in infizierten Neuronen, v. a. im Ammonshorn, gefunden werden (BAUMGÄRTNER 2012).

Der Nachweis des Virus, des Antigens oder der Virus-RNA wird routinemäßig, unabhängig von der infizierten Tierart, am toten Tier geführt. Zur Diagnosestellung wird hauptsächlich Organmaterial vom Gehirn verwendet (FOOKS et al. 2017, FLI 2020). Der direkte IFT an Tupfpräparaten von Gehirngewebe, v. a. von Ammonshorn, Kleinhirn, Pons oder Medulla oblongata, gilt als die Methode der Wahl und wird in der Routinediagnostik primär genutzt (FLI 2020, MCELHINNEY et al. 2020). Zur Verifizierung kann zudem das „lebende“ Virus mittels Virusisolierung in Zellkulturen angezüchtet und anschließend mittels IFT (sogenannter Rabies Tissue Culture Isolation Test (RTCIT)) sichtbar gemacht und somit nachgewiesen werden. Die reverse Transkriptase (RT)-Polymerase-Kettenreaktion (PCR) mit Organ- (Gehirn, Speicheldrüse) oder Speichelproben (vom lebenden Tier) bietet eine weitere Nachweismöglichkeit und wird zunehmend in der Routinediagnostik eingesetzt. Das empfohlene Protokoll vom Friedrich-Loeffler-Institut (FLI) basiert auf einem Nachweis von konservierten Regionen im N- und L-Gen des Virus (FISCHER et al. 2014, OIE 2018c, FLI 2020, MCELHINNEY et al. 2020).

Es ist seit langer Zeit bekannt, dass es sich beim RABV um ein zoonotisches Virus handelt, welches beim Menschen die tödlich verlaufende Tollwut verursacht (FOOKS et al. 2017). Schutz gegen eine humane RABV-Erkrankung bieten prophylaktisch wirkende Impfstoffe, die auch gegen nahe verwandte Lyssaviren der Phylogruppe I wirksam sind (FISHER et al. 2018, OIE 2018c). Postexpositionell sollte nach Biss- oder Kratzverletzungen durch Virusträger bzw. Schleimhautkontakt mit infektiösem Speichel zeitnah die Gabe von Impfstoff sowie bei ungeimpften Personen zusätzlich von Tollwut-Immunglobulin erfolgen (STIKO 2021).

2.5.2. Aujeszký-Virus (Suid Alphaherpesvirus 1, SuHV-1)

Das SuHV-1 verursacht die Aujeszkysche Krankheit, welche auch Pseudowut oder „Mad Itch“ (Juckkrankheit) genannt wird. Schon seit dem frühen 19. Jahrhundert be-

kannt, beschrieb der ungarische Wissenschaftler Aladár Aujeszky die Krankheit im Jahr 1902 bei einem Ochsen, einem Hund und einer Katze und wurde damit Namensgeber der Erkrankung (METTENLEITER 2020). Es sind insgesamt vier Hauptgenotypen, aber nur ein Serotyp bekannt (SEHL und TEIFKE 2020). Das 150 bis 180 nm im Durchmesser große, behüllte Virion beherbergt eine 143 kbp große, lineare, doppelsträngige DNA, die 72 Gene enthält und die für mindestens 70 verschiedene Proteine kodiert. Von diesen sind das Hauptkapsidprotein (UL19 bzw. VP5) sowie die Glykoproteine gB, gE, gC und gG bedeutend für die Diagnostik und die Entwicklung von Markerimpfstoffen für Schweine (KLUPP et al. 2004, OIE 2018a, LAVAL und ENQUIST 2020).

Das weltweit vorkommende Virus hat ein breites Wirtsspektrum. Neben den Hauptwirten, den Haus- und Wildschweinen, können u. a. Wiederkäuer, Karnivoren, Nagetiere und Hasenartige sporadisch infiziert werden. Diese werden als Fehlwirte angesehen. Die Infektion endet bei den Fehlwirten i. d. R. tödlich (WIDÉN et al. 2012, SEHL und TEIFKE 2020). Berichte zum Vorkommen von sporadischen Infektionen bei Wildkarnivoren, wie Rotfüchsen, Waschbären, Luchsen, Wölfen und Panther gibt es aus zahlreichen Ländern, wie Dänemark, Belgien, Italien, Spanien, China und den USA (BITSCH und MUNCH 1971, KIRKPATRICK et al. 1980, GLASS et al. 1994, CARUSO et al. 2014, VERPOEST et al. 2014, MASOT et al. 2016, LIAN et al. 2020, MORENO et al. 2020). Veröffentlichungen zum Auftreten von SuHV-1 bei Karnivoren aus Sachsen-Anhalt existieren bisher nach meiner Erkenntnis nicht. Bei Wildschweinen liegen die Seroprävalenzen im Bundesland im Bereich von 6,8% bis 10,66% (DENZIN et al. 2013a, 2020). Bei Hausrindern und Hausschweinen handelt es sich um eine anzeigepflichtige Tierseuche (ANON. 2020a).

Wildkarnivoren infizieren sich v. a. durch den Verzehr von kontaminiertem Fleisch, infektiösen Innereien bzw. Kadavern. Möglich ist auch eine Infektion durch direkten Kontakt mit infizierten Haus- oder Wildschweinen sowie durch die Aufnahme kontaminierten Trinkwassers oder den Verzehr von infizierten Nagetieren (WITTMANN 1986, CARUSO et al. 2014). Der Viruseintritt erfolgt bei Karnivoren über die oberen Atemwege, einschließlich von Nase, Maul, Nasennebenhöhlen, Kehlkopf und Luftröhre. Hier dringt das Virus in Nervenendigungen des peripheren Nervensystems ein, die die Schleimhaut innervieren und vermehrt sich dort in den Nervenzellen. Durch retrograden Transport wandern die Viren zu den sensorischen und autonomen, peripheren Ganglien und von dort in Richtung ZNS. Häufig werden infektiöse Partikel im Hirnstamm nachgewiesen. Bei den Fehlwirten wird, im Gegensatz zum Haus- und Wildschwein, keine latente Infektion ausgebildet. Das Virus kann für kurze Zeit auch von den Fehlwirten über Nasensekrete ausgeschieden werden (LAVAL und ENQUIST 2020).

Klinisch zeigen (Wild-)Karnivoren nach einer geschätzten Inkubationszeit von wenigen Tagen neben unspezifischen Krankheitszeichen, wie Fieber, Anorexie, Speicheln, Erbrechen, Diarrhoe und Dyspnoe, auch neurologische Symptome, wie Ataxie, Paralysen, Beißen und Juckreiz, der bis zur Exkoration führen kann. Der Juckreiz wird ver-

mutlich durch eine Entzündungsreaktion bei Infektion der Neuronen des peripheren Nervensystems ausgelöst. Im weiteren Verlauf steigern sich die Erregung (sog. Pseudowut) und Hyperästhesie und es können Krämpfe auftreten. Die Tiere sterben i. d. R. innerhalb von 24 bis 72 Stunden. Des Weiteren sind perakute Verläufe ohne Symptome mit Todesfällen möglich (WITTMANN 1986, WIDÉN et al. 2012, LAVAL und ENQUIST 2020, SEHL und TEIFKE 2020).

Bei Wildkarnivoren wurden, bis auf die durch den Pruritus ausgelösten Hautläsionen, keine typischen makroskopischen Veränderungen beschrieben. Vereinzelt wurde von hämorrhagischer Gastritis bzw. Enteritis, Stauungshyperämien in Lungen und Meningealblutungen sowie subkutanen Ödemen am Kopf berichtet (BITSCH und MUNCH 1971, GLASS et al. 1994, CARUSO et al. 2014, VERPOEST et al. 2014, MORENO et al. 2020).

Histopathologisch überwiegt bei Wildkarnivoren, v. a. im Hirnstamm und Kleinhirn, eine nicht-eitrige Meningoenzephalitis, die von neuronalen Nekrosen mit Neuronophagie, Gliosen und Satellitosen begleitet wird. Zudem können für Herpesviren typische, intranukleäre eosinophile Einschlusskörperchen in Neuronen und Gliazellen gefunden werden. Gehirnblutungen wurden ebenfalls beschrieben. Entzündungen und Blutungen können auch in anderen Organen vorkommen (SEHL und TEIFKE 2020).

Das Virus kann *post mortem* mittels IFT in Gefrierschnitten von Geweben, z. B. Tonsillen, Leber oder Gehirn, nachgewiesen werden (CANTILE und YOUSSEF 2016). Weiterhin ist aus Organmaterial von Gehirn, Tonsillen oder Lunge eine Virusisolierung möglich. Zur Identifikation des Virus folgt auf diese ein IFT, eine Immunperoxidasefärbung, eine PCR oder ein Virusneutralisationstest. Weiterhin existieren zahlreiche Protokolle zum direkten Nachweis der viralen DNA (Sequenzen der UL19-, gB- oder gD-Gene) in verschiedenen Organproben sowie in Nasen- oder Rachenabstrichen mittels molekularbiologischer Methoden. Bei Fehlwirten sind serologische Methoden für den Nachweis ungeeignet, da i. d. R. aufgrund des akuten Krankheitsverlaufs keine Antikörper vorhanden sind (OIE 2018a, FLI 2019a).

Das zoonotische Potenzial von SuHV-1 ist umstritten. Das Virus hat ein breites Wirtsspektrum und nutzt die gleichen Rezeptoren wie das humane Herpesvirus 1. Antikörper und Sequenzen des Virusgenoms wurden mittels Next Generation Sequencing (NGS) in Einzelfällen bei erkrankten Menschen nach Kontakt mit infizierten Schweinen, Katzen oder Hunden bzw. infektiösem Schweinefleisch nachgewiesen. Das Virus konnte jedoch bisher nicht angezüchtet werden. Aufgrund des fehlenden Virusnachweises und dem Antikörper- sowie DNA-Nachweis bei wenigen humanen Einzelfällen wird SuHV-1 derzeit nicht als Zoonoseerreger eingestuft (AVAK et al. 1987, WOŹNIAKOWSKI und SAMOREK-SALAMONOWICZ 2015, AI et al. 2018, YANG et al. 2019, WONG et al. 2019, SEHL und TEIFKE 2020).

2.5.3. West-Nil-Virus (WNV)

Das WNV, ein Mitglied des Japanischen Enzephalitis-Serokomplexes, ist serologisch u. a. eng verwandt mit dem Japanischen Enzephalitis-, dem St. Louis Enzephalitis-, dem Murray Valley Enzephalitis- sowie dem Usutuivirus (CALISHER et al. 1989, SIMMONDS et al. 2017). Genetisch werden mindestens sieben Linien unterschieden, die teilweise zusätzlich in Kladen unterteilt werden. Die Linie 1 Klade a und die Linie 2 sind am weitesten verbreitet und kommen auch in Europa vor (RIZZOLI et al. 2015). Das Virus wurde im Jahr 1937 im West Nil-Distrikt in Uganda erstmals aus einer Frau mit leichtem Fieber isoliert und nach dieser Region benannt (SMITHBURN et al. 1940, BOWEN und GREENE 2012). Mit einem Durchmesser von 50 nm enthält das behüllte Virion eine einzelsträngige, positiv orientierte RNA mit einer Größe von rund 11 kb. Die RNA kodiert in einem einzigen offenen Leserahmen für ein etwa 3300 Aminosäuren großes Polyprotein, welches ko- und posttranslational in drei Strukturproteine (Kapsid- (C), Membran-(M) und Hüllprotein (E)) und sieben Nicht-Strukturproteine (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B und NS5) gespalten wird (SIMMONDS et al. 2017, HABARUGIRA et al. 2020).

Hauptwirte des weltweit vorkommenden Virus sind Stechmücken verschiedener Spezies, v. a. aus der Gattung *Culex*, sowie Vögel. Sie bilden die Reservoirs und unterhalten untereinander die Hauptübertragungszyklen (HUBÁLEK und HALOUZKA 1999, VAN DER MEULEN et al. 2005, HABARUGIRA et al. 2020). Weiterhin infiziert werden können neben den häufiger betroffenen Menschen und Pferden, u. a. Hunde, Katzen, Waschbären, Rotfüchse oder Wölfe (KOMAR 2000, LICHTENSTEIGER et al. 2003, AUSTGEN et al. 2004, LANTHIER et al. 2004, BENTLER et al. 2007, GUTIÉRREZ-GUZMÁN et al. 2012). Diese werden als Fehlwirte angesehen. Die Infektionszyklen können bei diesen Spezies nicht aufrecht erhalten werden, da sie keine ausreichend hohen Virustiter ausbilden, die für eine Übertragung notwendig wären (KOMAR 2000). In Deutschland sind bisher nur Infektionen bei Vögeln, Pferden und Menschen beschrieben worden (ZIEGLER et al. 2020). Infektionen bei Vögeln und Pferden unterliegen der Anzeigepflicht (ANON. 2020a).

Die Übertragung des Virus von Stechmücken auf andere Spezies, inkl. auf den Menschen, erfolgt während der Blutmahlzeit und saisonal in Abhängigkeit von der Aktivität der Stechmücken (HUBÁLEK und HALOUZKA 1999, KAMPEN et al. 2020). In den Mücken kann es sich aktiv vermehren sowie auch vertikal an die Nachkommen weitergegeben werden. Zusätzlich können Vögel das Virus weiterverbreiten und auch andere Vogelarten anstecken, bspw. durch das Fressen infizierter Vögel durch Raubvögel oder Aasfresser sowie möglicherweise über die Aufnahme von Kot, der hohe Virusmengen enthalten kann (REID et al. 2012). Zur Pathogenese in Säugetieren ist noch nicht allzu viel bekannt. Sie werden jedoch primär während der Blutmahlzeit von Stechmücken mit deren infektiösem Speichel infiziert. Nachfolgend kommt es zur ersten Replikation des Virus im Bereich der Stichstelle (Eintrittspforte) in den Keratinozyten und Langerhanszellen in der Epidermis sowie in dort lokalisierten Endothel-

zellen und Fibroblasten (CANTILE und YOUSSEF 2016, HABARUGIRA et al. 2020). Infizierte Langerhanszellen gelangen anschließend zu den regionären Lymphknoten, in denen sich das Virus weiter vermehrt. Infizierte Zellen und freie Viruspartikel werden von Makrophagen aufgenommen und beseitigt. Weiterhin repliziert sich das Virus auch in B- und T-Zellen, wodurch die Immunantwort des Wirtes beeinträchtigt werden kann. Über das Blut gelangt das WNV schließlich in die inneren Organe. Die Aufnahme in das ZNS (neuroinvasive Form) könnte möglicherweise auf verschiedenen Wegen erfolgen: hämatogen über infizierte Leukozyten, passiv als freie Viruspartikel über die gestörte Blut-Hirn-Schranke oder axonal über motorische oder sensorische Nerven (HABARUGIRA et al. 2020). Im ZNS vermehrt sich das Virus bevorzugt in Neuronen, aber auch in Purkinje-Zellen, wodurch es zu Degenerationen und Nekrosen dieser Zellen kommt, was zudem von Entzündungsreaktionen begleitet wird (REID et al. 2012).

Häufig treten bei infizierten Tieren, unabhängig von der Spezies, keine oder nur unspezifische, milde klinische Symptome auf. Wenn bei Wildkarnivoren von Krankheitsbildern berichtet wurde, dann nur im Zusammenhang mit der neuroinvasiven Form. So zeigten zwei Wölfe Lethargie, Erbrechen und Anorexie sowie Depression, Ataxie, Schwäche und Blindheit (LICHTENSTEIGER et al. 2003, LANTHIER et al. 2004).

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung wurden in verendeten Wildkarnivoren bisher keine typischen Veränderungen gefunden (LICHTENSTEIGER et al. 2003, LANTHIER et al. 2004). Bei Pferden und Vögeln können Blutungen und Petechien sowie Malazien in Gehirn und Rückenmark vorkommen. Zudem wurden Splenomegalie und ggf. ein aufgehelltes Myokard beobachtet (CANTILE et al. 2001, REID et al. 2012, CANTILE und YOUSSEF 2016).

Histopathologische Veränderungen umfassten bei Wildkarnivoren dezent bis geringgradig ausgeprägte nicht-eitrige Meningitiden und/oder Enzephalitiden. In einigen Gehirnregionen traten auch vereinzelt neutrophile Granulozyten auf. Zudem wurde von (neuronalen) Nekrosen und Gliaknötchen berichtet (LICHTENSTEIGER et al. 2003, LANTHIER et al. 2004, ROOT et al. 2010).

Antikörpernachweise in infizierten lebenden oder toten Wildkarnivoren wurden in den bisher veröffentlichten und durch ROOT (2013) und ROOT und BOSCO-LAUTH (2019) zusammengefassten Studien primär mittels serologischer Tests geführt. Angewendet wurden der IgM- oder IgG-Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Serumneutralisationstest (SNT), Hämagglutinationshemmungstest (HAH) oder Plaque-Reduktions-Neutralisationstest (DOCHERTY et al. 2006, BLITVICH et al. 2009, GUTIÉRREZ-GUZMÁN et al. 2012). Einige der serologischen Tests sind nur für bestimmte Tierarten zugelassen und daher auch nur für diese spezifisch (OIE 2018d). Beim Blocking-ELISA, der gegen die Epitope des NS1- und E-Proteins gerichtet ist, können Kreuzreaktionen mit anderen Flaviviren auftreten (HABARUGIRA et al. 2020), weshalb diese Ergebnisse auch mittels einer zweiten Methode abgesichert werden sollten (OIE 2018d). Weiterhin wurden molekularbiologische Methoden, basierend auf Se-

quenzen des NS5- oder E-Gens, und die Immunhistochemie (IHC), zum Nachweis des NS1- oder NS3-Proteins, in Organmaterial (wie Gehirn, Leber, Nieren) von verendeten oder erlegten Wildkarnivoren angewendet (LICHTENSTEIGER et al. 2003, LANTHIER et al. 2004, ROOT 2013, ROOT und BOSCO-LAUTH 2019, HABARUGIRA et al. 2020). Prinzipiell ist auch eine Anzucht des Virus in Zellkulturen in Laboratorien der Sicherheitsklasse 3 möglich und wurde bisher bei Vögeln (aus Nieren, Herz, Gehirn, Leber oder Darm) und Pferden (aus Gehirn oder Rückenmark) beschrieben (OIE 2018d). Allerdings ist ein direkter Virusnachweis aufgrund der kurzen Virämiephase nicht immer möglich. Serologische Tests sind die diagnostische Methode der Wahl (OIE 2018d, ROCKSTROH et al. 2019).

Seit der Erstisolierung des Virus 1937 gab es weltweit bisher tausende weitere, humane Infektionen (SMITHBURN et al. 1940, CHANCEY et al. 2015, HABARUGIRA et al. 2020), die häufig symptomlos oder nur mit milden Symptomen (80% der Betroffenen) assoziiert sind. Es kann aber auch zum West-Nil-Fieber (20% der Betroffenen) oder zur neuroinvasiven West-Nil-Erkrankung (< 1% der Betroffenen) kommen, die teils schwer bis tödlich verlaufen kann. Hiervon sind v. a. ältere oder immungeschwächte Personen betroffen (GOULD 2003, REID et al. 2012, CHANCEY et al. 2015). Menschen können bisher nicht durch Impfungen geschützt werden, da keine Impfstoffe existieren. Nur für Pferde sind ein inaktivierter Vollvirusimpfstoff sowie ein rekombinanter Lebendimpfstoff verfügbar (FLI 2018b).

2.5.4. Borna disease virus 1 (BoDV-1)

Der Name "Bornavirus", wie das BoDV-1 umgangssprachlich genannt wird, wurde zwischen 1894 und 1896 während eines großen Ausbruchs bei Pferden in Sachsen um die Stadt Borna geprägt (DÜRRWALD und LUDWIG 1997). Seit dem Jahr 1927 ist bekannt, dass die Krankheit durch ein Virus verursacht wird (ZWICK et al. 1927).

Das behüllte Virion hat eine durchschnittliche Größe von ungefähr 100 nm (DANNER und MAYR 1979, KOHNO et al. 1999) und enthält ein einzelsträngiges, nicht segmentiertes, 8,9 kb großes RNA-Genom mit negativer Polarität (BRIESE et al. 1994, CUBITT et al. 1994, DE LA TORRE 1994). Das Genom kodiert für sechs Strukturproteine (Nukleoprotein (N oder p40), Phosphoprotein (P oder p24), Matrixprotein (M oder p16/gp18), Oberflächenglykoprotein (G oder p56/gp94), eine RNA-abhängige RNA-Polymerase (L oder p190) und das X-Protein (p10)) (BRIESE et al. 1994, CUBITT et al. 1994, LONG et al. 2014). Es ist, im Gegensatz zum Genom anderer RNA-Viren, hochkonserviert, sodass die meisten Stämme der Bornaviren beim Säugetier genetisch sehr eng miteinander verwandt sind. Die bisher bekannten BoDV-1-Stämme können phylogenetisch in fünf genetische Cluster innerhalb der Endemiegebiete unterschieden werden. Die Cluster beinhalten Isolate aus unterschiedlichen Tierarten und Jahren aus bestimmten geografischen Regionen. Die Sequenzen der Isolate innerhalb eines Clusters sind zu mindestens 96% identisch (KOŁODZIEJEK et al. 2005).

Die Feldspitzmaus (*Crocidura leucodon*) wurde als Reservoirwirt des Virus identifiziert. Sie scheidet das Virus als persistenter Virusträger über Kot, Urin, Speichel und die Haut aus, ohne dabei selbst zu erkranken (BOURG et al. 2013, DÜRRWALD et al. 2014, NOBACH et al. 2015). So kann es zur Übertragung auf Fehlwirte kommen. Fehlwirte sind hauptsächlich Pferde (ZWICK und SEIFRIED 1924) und Schafe (DÜRRWALD und LUDWIG 1997). Berichte von Infektionen gab es, neben zahlreichen Zootierspezies (KINNUNEN et al. 2013), zudem u. a. auch bei Hunden, Rotfüchsen, Luchsen und Waschbären (WEISSENBÖCK et al. 1998b, DEGIORGIS et al. 2000, DAUPHIN et al. 2001, HAGIWARA et al. 2009). Einige der Berichte zu den Karnivoren werden allerdings kontrovers diskutiert (DÜRRWALD et al. 2006). Zwischen den Fehlwirten kann das Virus nach derzeitigem Wissensstand weder horizontal noch vertikal übertragen werden (STAEHELI et al. 2000, DÜRRWALD et al. 2006). Seit Kurzem wird auch wieder der Mensch als Fehlwirt angesehen, bei dem es zu schweren Enzephalitiden und in den häufigsten Fällen zum Tode kommt (RUBBENSTROTH et al. 2019). Bereits in den 1980er und 1990er Jahren gab es zahlreiche Studien zu Bornavirus-Nachweisen bei Menschen. Diese wurden jedoch in den folgenden Jahren aufgrund fehlender Standardisierung der diagnostischen Tests und eventuell aufgetretener Laborkontaminationen kontrovers diskutiert (CHALMERS et al. 2005, DÜRRWALD et al. 2007). Erste gesicherte Nachweise des Virus bei Menschen mit Enzephalitiden gelangen in den Jahren 2018 bis 2020 (KORN et al. 2018, SCHLOTTAU et al. 2018, CORAS et al. 2019, NILLER et al. 2020). Daraufhin wurde für Bornavirus-Infektionen der Säugetiere die Meldepflicht im Jahr 2020 wieder eingeführt, nachdem sie im Jahr 2011 für Einhufer ausgesetzt worden war (ANON. 2011a, 2020b).

Besonders ist, dass das Virus fast ausschließlich in endemischen Regionen auftritt. Diese umfassen in Deutschland derzeit Gebiete in Bayern, Baden-Württemberg, Hessen, Niedersachsen, Thüringen, Sachsen, Brandenburg sowie auch Sachsen-Anhalt (KOLODZIEJEK et al. 2005, SCHULZE et al. 2020, RUBBENSTROTH 2022). In den endemischen Regionen sind die Inzidenzen der Erkrankungen bei Säugetieren allerdings gering (DÜRRWALD et al. 2006, LONG et al. 2014). Am häufigsten werden hier Infektionen im Frühjahr bis Frühsommer beobachtet, weshalb von einem saisonalen Auftreten gesprochen werden kann (DÜRRWALD et al. 2006).

Die Eintrittspforte des Virus ist bei allen Fehlwirten vermutlich die Nasenschleimhaut. Eine Ausbreitung erfolgt über den *Bulbus olfactorius* (MORALES et al. 1988, SAUDER und STAEHELI 2003). Von einigen Autoren wird eine orale Infektion mit Ausbreitung über den *Nervus trigeminus* diskutiert (BILZER et al. 1996). Innerhalb der Axone und über die Synapsen des olfaktorischen Systems erfolgt die Verbreitung in das ZNS. Nachfolgend breitet sich das Virus innerhalb des ZNS und später auch des peripheren Nervensystems aus (CARBONE et al. 1987, ROTT und BECHT 1995). Da das Virus erst sehr spät und nur bei Vorhandensein im Blut durch die Immunzellen des Fehlwirtes neutralisiert werden kann, entwickelt sich eine persistierende Infektion (STITZ et al. 1998, 2002). Die klinischen Symptome werden weniger durch das Virus selbst, sondern

hauptsächlich durch eine T-Zell-vermittelte Immunantwort im Sinne einer Überempfindlichkeitsreaktion vom Typ IV verursacht (STITZ et al. 2002).

Klinisch kann es bei Hunden oder Wildkarnivoren unspezifisch zu Anorexie und Lethargie kommen. Weiterhin wurde von zentralnervösen Störungen mit herabgesetzter Empfindlichkeit der Haut auf Berührung und Druck, von Tremor, unkoordinierten Bewegungen, gestörtem Verhalten bis zum Auftreten eines Komas berichtet (WEISSENBÖCK et al. 1998b, DEGIORGIS et al. 2000, OKAMOTO et al. 2002).

Typische pathomorphologische Befunde im Gehirn wurden bei (Wild-)Karnivoren in der mir zugänglichen Literatur nicht beschrieben.

Histopathologisch findet man bei Pferd und Schaf eine fortschreitende nicht-eitrige Meningoenzephalitis und -myelitis. Im Gehirn sind v. a. das Ammonshorn, der Hirnstamm und Teile der Großhirnrinde betroffen (ROTT und BECHT 1995, STAEHEL I et al. 2000). Darüber hinaus werden Astrozytose, Neuronophagie und Gliosen beobachtet. Joest-Degen'sche Einschlusskörperchen, die hauptsächlich in den Zellkernen der Neuronen und Astrozyten vorkommen, werden als pathognomonisch angesehen, können aber nicht in allen Fällen nachgewiesen werden (ROTT und BECHT 1995, STAEHEL I et al. 2000, LONG et al. 2014). Beim Hund und bei einem Luchs wurde von ähnlichen Veränderungen berichtet. Hier traten die Entzündungsprozesse auch in der grauen Substanz von Teilen des Groß- und Kleinhirns auf (WEISSENBÖCK et al. 1998b, DEGIORGIS et al. 2000, OKAMOTO et al. 2002).

Am lebenden Tier ist die Diagnosestellung, unabhängig von der Tierart, schwierig (GRABNER et al. 2002). Nachweisbar sind hier Anti-BoDV-1-Antikörper mittels indirektem IFT, Immunoblot oder ELISA aus Zerebrospinalflüssigkeit oder Serum (HERZOG und ROTT 1980, HERZOG et al. 1994, BRIESE et al. 1995, GRABNER et al. 2002, BOURG et al. 2016). Als verlässlicher wird die *post mortem* Diagnose angesehen (STAEHEL I et al. 2000, GRABNER et al. 2002). Hierfür eignen sich am ehesten das Gehirn, der Sehnerv / die Retina oder das Rückenmark infizierter Tiere (FLI 2020b). Es treten i. d. R. typische histopathologische Veränderungen auf. Diese können durch den Nachweis virusspezifischer Antigene mittels IHC mit mono- oder polyklonalen Antikörpern, z. B. gegen das N- oder P-Protein, oder mittels *in situ*-Hybridisierung oder Western Blot bestätigt werden (HERDEN et al. 1999, GRABNER et al. 2002, HERDEN et al. 2013). Ein Nachweis der Virus-RNA (vornehmlich von Sequenzen des N-, P- oder L-Gens) kann mittels RT-PCR oder RT-quantitative real-time PCR (qPCR) erbracht werden (HERDEN et al. 1999, SCHINDLER et al. 2007, WENSMAN et al. 2007, SCHLOTTAU et al. 2018). Außerdem ist die Virusisolierung möglich, die allerdings sehr aufwändig ist und nicht immer zum Erfolg führt. Zudem muss wegen des fehlenden zytopathogenen Effekts eine Verifizierung der Ergebnisse mit Hilfe einer weiterführenden Diagnostik, wie dem indirekten IFT, erfolgen (HERDEN et al. 1999, ANON. 2019).

Insbesondere seit dem Nachweis des eng verwandten Variegated Squirrel Bornavirus bei daran verstorbenen Menschen im Jahr 2015 durch HOFFMANN et al. (2015) wurde

die Diskussion über ein mögliches zoonotisches Potenzial von BoDV-1 wieder aufgegriffen. Für beide der oben genannten Viren der Gattung *Orthobornavirus*, die mit potenziell tödlichen Verläufen bei infizierten Menschen einhergehen können, gibt es zum jetzigen Zeitpunkt weder eine Therapie noch eine Schutzimpfung (RUBBENSTROTH et al. 2019, NILLER et al. 2020).

2.5.5. Staupevirus (Canine Distemper Virus, CDV)

Das CDV, der Erreger der Staupe v. a. bei Karnivoren, ist ein enger Verwandter des Masern-, Rinderpest-, Seehundstaupevirus und des Virus der Pest der kleinen Wiederkäuer (DEEM et al. 2000), die ebenfalls zur Familie der *Paramyxoviridae* und zur Gattung *Morbillivirus* gehören. Ein erster gesicherter Nachweis des Virus gelang Carré im Jahre 1905 (SUMMERS und APPEL 1994). Die Krankheit war jedoch lange Zeit vor dem Virusnachweis bei Karnivoren bekannt (UHL et al. 2019). Bisher gibt es nur einen bekannten Serotypen, aber viele verschiedene Genotypen, die anhand des Hämagglutinin-Gens (H) in 17 genetische Linien oder Cluster eingeteilt werden und unterschiedlich virulent sind (BEINEKE et al. 2009, DUQUE-VALENCIA et al. 2019, RENDON-MARIN et al. 2019). Das behüllte Virion mit einer Größe von 150 bis 200 nm im Durchmesser enthält eine einzelsträngige, negativ orientierte RNA mit einer Länge von ca. 15,7 kb, die für sechs Strukturproteine (Nukleokapsid- (N), Phospho- (P), Large- (L), Matrix- (M), Hämagglutinin- (H) und Fusionsprotein (F)) und zwei Nichtstrukturproteine (V und C) kodiert (SIDHU et al. 1993, VON MESSLING 2017, RIMA et al. 2019).

Nachweise des weltweit auftretenden Virus existieren bei zahlreichen Vertretern der Karnivoren, wie z. B. den Familien Canidae (Hundeartige, u. a. Haushunde, Rotfüchse, Marderhunde, Wölfe), Mustelidae (Marderartige, u. a. Dachse und Marder) und Procyonidae (Kleinbären, u. a. Waschbären). Beschrieben wurden zudem auch Infektionen bei Nicht-Karnivoren, wie Makaken, Halsband-Pekaris, Rhesus-Affen, bei marinen Säugern, Wildschweinen, Sikahirschen und asiatischen Elefanten (DEEM et al. 2000, BEINEKE et al. 2015, MARTINEZ-GUTIERREZ und RUIZ-SAENZ 2016). Natürliche Reservoir bilden ungeimpfte Hunde und Waschbären (DEEM et al. 2000, RIJKS et al. 2012). In Sachsen-Anhalt wurde von DENZIN et al. (2013b) in den Jahren 2010/2011 bei verendeten/erlegten Rotfüchsen eine Prävalenz von 30,5% ermittelt.

Das CDV wird horizontal, über alle Se- und Exkrete, übertragen. In erster Linie geschieht dies über Aerosole aus dem Respirationstrakt (DEEM et al. 2000, BEINEKE et al. 2009), die von empfänglichen Tieren über die Schleimhäute, v. a. inhalativ, in den Atmungstrakt aufgenommen werden. Eine erste Replikation erfolgt im lymphatischen Gewebe der oberen Luftwege. Zielzellen sind hier vornehmlich Makrophagen und Monozyten (BEINEKE et al. 2015). Eine weitere Ausbreitung geschieht vorwiegend mittels einer T- und B-Lymphozyten-assoziierten Virämie, in lymphatische Gewebe, wie Milz, Thymus, Lymphknoten, Knochenmark, Kupffer-Zellen der Leber sowie in die Schleimhaut-assoziierten lymphatischen Gewebe von Magen und Darm. Die

Zerstörung der Zellen des Immunsystems durch das Virus hat eine Immunsuppression zur Folge (BEINEKE et al. 2009, RIJKS et al. 2012, BEINEKE et al. 2015, VON MESSLING 2017). Der weitere Verlauf hängt v. a. vom Immunstatus und Alter des infizierten Tieres, von der betroffenen Tierart und dem Virusstamm ab (SUMMERS und APPEL 1994, CASWELL und WILLIAMS 2016). Reagiert der Wirt mit einer starken humoralen und zellulären Immunantwort, so wird das Virus erfolgreich bekämpft (sog. abortive Form). Diese Wirte erkranken nicht. Ist die Abwehrreaktion des Wirtes unzureichend ausgeprägt, vermehrt sich das Virus weiter und es kommt zu milden Verläufen der Erkrankung. Es besteht aber die Möglichkeit, dass das Virus u. a. in der Lunge, der Haut (Pfotenballen) oder im ZNS persistieren und somit auch weiter ausgeschieden werden kann. Bei Schädigungen vom Gehirn können zentralnervöse Symptome auftreten. Bleibt die Abwehrreaktion aus, findet eine zweite Virämie statt. Während dieser gelangt das Virus vorwiegend über Monozyten in das Epithel von Respirations-, Verdauungs- und Urogenitaltrakt, Haut, exokrine und endokrine Drüsen sowie in die Zellen des ZNS und verursacht die für eine CDV-Infektion variablen Krankheitsbilder. Das Tier stirbt häufig nach einem schweren Krankheitsverlauf (BEINEKE et al. 2009, RIJKS et al. 2012, CASWELL und WILLIAMS 2016). Bei Wildkarnivoren haben vermutlich die mögliche indirekte Aufnahme des Virus über die Nahrung oder der direkte Kontakt mit Kot und Urin infizierter Tiere eine größere Bedeutung als die Infektion primär über den Respirationstrakt (LEMPP et al. 2014, LUDLOW et al. 2014).

Bei Hunden werden verschiedene Krankheitsbilder unterschieden, die einzeln oder in verschiedenen Kombinationen vorkommen können. Zudem werden unterschiedliche Krankheitsverläufe hinsichtlich der Stärke der Symptome (subklinisch bis fatal) und bezüglich des zeitlichen Verlaufs (perakut bis chronisch) beschrieben. Mehr als 50% der Infektionen mit CDV sind subklinisch oder gehen nur mit milden klinischen Krankheitszeichen einher (GREENE und VANDEVELDE 2012a). Erste klinische Symptome, die bei den meisten Krankheitsverläufen festgestellt werden können, sind eine Lethargie, Appetitlosigkeit und damit einhergehende Abmagerung, Konjunktivitis sowie das Auftreten von Fieber. Die weiteren Symptome unterscheiden sich je nach Manifestation der Erkrankung in den betroffenen Organen. Treten klinisch nur durch das Virus bedingte ZNS-Störungen (sog. „Staupe-Tic“), wie Inkoordination, Tremor, Myoklonien, Konvulsionen, Paresen und Nystagmus auf, wird von der *nervösen Form* gesprochen. Eine Sonderform der nervösen Form ist die sog. „Old Dog Encephalitis“, bei der es zu einem fortschreitenden Verlust der geistigen und körperlichen Fähigkeiten der infizierten Tiere kommt. Sind der Respirations- und/oder der Magen-Darm-Trakt betroffen, wird dies als *katarrhalische Form* bezeichnet. Hier treten u. a. Rhinitis, Pneumonie mit Husten oder Erbrechen mit (Gastro-)Enteritis auf. Liegen beide Formen kombiniert vor oder sind mehrere Organsysteme involviert, ist von einer *systemischen Form* die Rede. Zudem sind weitere Sonderformen beschrieben worden, wie Hautmanifestationen mit Exanthenen, die Hartballenkrankheit (englisch: hard pad disease) mit Hyper- und Parakeratosen an der Nase und den Fußballen sowie Zahnschmelzdefekte (-hypoplasien) bei erkrankten Welpen (BEINEKE et al. 2015, HAAS

2015, BAUMGÄRTNER und WOHLSEIN 2020). Aufgrund der durch das Virus verursachten Immunsuppression kann es zu Sekundärinfektionen mit Erregern, wie *Bordetella* spp., Adenoviren oder *T. gondii*, kommen (GREENE und VANDEVELDE 2012a, QESKA et al. 2014, LOOTS et al. 2017), die dann das klinische und pathomorphologische Erscheinungsbild mit prägen. Bei Wildkarnivoren, die einen ähnlichen Krankheitsverlauf wie Hunde zeigen, treten in der akuten Phase der Erkrankung u. a. Fieber, Hautausschlag, respiratorische Symptome und eine Lymphopenie durch eine Depletion der lymphatischen Organe auf. ZNS-Störungen sind durch Krämpfe, Inkoordination oder Verhaltensauffälligkeiten, wie Verlust der Scheu, Lautäußerungen, Desorientierung und Stereotypien der Tiere gekennzeichnet (RIJKS et al. 2012, BEINEKE et al. 2015).

Die pathomorphologischen Veränderungen bei Wildkarnivoren ähneln denen, die für Hunde beschrieben sind. Bei der Sektion können Konjunktividen, Rhinitiden, (Broncho-)Pneumonien, Enteritiden, und bei der sog. Hartballenkrankheit Hyperkeratosen an der Nase, den Augenlidern und /oder den Fußballen gefunden werden (DEEM et al. 2000, RIJKS et al. 2012). Bei Waschbären, Füchsen und Frettchen kann zudem eine Gelbsucht auftreten, die für Hunde nicht beschrieben wurde (RIJKS et al. 2012).

Histopathologisch finden sich beim Hund bei der nervösen Form der Staupe in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf (akut, subakut oder chronisch) verschiedene, morphologisch nachweisbare entzündliche oder nicht-entzündliche Läsionen im Gehirn und in den Hirnhäuten. Im Allgemeinen tritt eine nicht-eitrige Meningoenzephalitis oder auch eine granulomatöse Entzündung auf. Die Prozesse können graduell variabel ausgeprägt sein. Zudem werden Vakuolisierungen des Neuropils und Demyelinisierungen in der weißen Substanz (sog. Entmarkungsenzephalitis), Gliosen, neuronale Nekrosen und Neuronophagien beschrieben (NESSELER et al. 1997, 1999, BEINEKE et al. 2009, RIJKS et al. 2012). Es können außerdem innerhalb von zehn bis vierzehn Tagen nach der Infektion intranukleäre und /oder intrazytoplasmatische eosinophile Einschlusskörperchen, u. a. in Neuronen oder Astrozyten, gefunden werden. Diese verschwinden in der Regel nach fünf bis sechs Wochen *post infectionem* wieder (CASWELL und WILLIAMS 2016).

Die Diagnose am lebenden Tier ist bei Wildtieren schwierig durchführbar, kann aber, wie bei Hunden, mittels IFT oder IHC an Abstrichpräparaten von Konjunktiven, Tonsillen, Schleimhäuten der Genitalien oder der Nase erfolgen (KAPIL und YEARY 2011). Zudem ist der Nachweis der Virus-RNA mittels molekularbiologischer Methoden anhand klinisch gewonnener Tupferproben möglich (LOOTS et al. 2017). Üblicherweise wird der Erregernachweis bei Wildtieren jedoch *post mortem* durchgeführt. So kann das Virusantigen mit Hilfe von IFT und IHC u. a. in Proben von Lunge, Leber, Lymphknoten, Milz, Nieren und /oder dem Gehirn nachgewiesen werden. Bei der histologischen Untersuchung können in verschiedenen in Formalin fixierten und in Paraffin eingebetteten Organen für eine Virusinfektion typische Läsionen und ggf. Einschlusskörperchen gefunden werden (GREENE und VANDEVELDE 2012a, RIJKS et al. 2012).

Zudem ist der Nachweis der RNA aus den aufgeführten bestenfalls nativen Organproben mittels molekularbiologischer Methoden (Sequenzabschnitte des N- oder P-Gens) möglich (ELIA et al. 2006, SCAGLIARINI et al. 2007, RIJKS et al. 2012, LOOTS et al. 2017). In der Literatur beschrieben ist auch der Nachweis des Virus mittels Virusisolierung in Zellen, die den signaling lymphocyte activation molecule (SLAM)-Rezeptor exprimieren. Hierzu nutzt man ebenfalls verschiedene Organe oder den Buffy-Coat aus gerinnungsgehemmten Blutproben. Ein Isolierungsversuch führt jedoch nicht immer zum Erfolg (GREENE und VANDEVELDE 2012a, LOOTS et al. 2017).

In den letzten Jahren gab es immer wieder Ansätze, dem CDV ein zoonotisches Potenzial zuzuschreiben. UHL et al. (2019) stellen die Hypothese auf, dass das CDV vom humanen Masernvirus abstammt und im 17. oder 18. Jahrhundert in Südamerika von mit Masern infizierten Menschen auf Hunde übertragen wurde, die diese Menschen gefressen haben (UHL et al. 2019). Zudem besitzt das CDV ein sehr breites Wirtsspektrum, welches auch Primaten einschließt. Das Virus nutzt ebenso wie das Masernvirus und weitere Mitglieder der Gattung *Morbillivirus* i. d. R. den SLAM-Rezeptor zum Eintritt in die Zelle. Zudem ist der Zelleintritt über den Rezeptor Nektin-4 möglich (LOOTS et al. 2017). An diese Rezeptoren bindet das H-Protein des CDV. Grundsätzlich bestehen zwischen den SLAM- und Nektin-4-Rezeptoren verschiedener Spezies nur geringe Unterschiede. Darüber hinaus konnten SAKAI et al. (2013) *in vitro* zeigen, dass bei wenigen Mutationen im H-Protein des CDV, das Virus sowohl den humanen SLAM- als auch den humanen Nektin-4-Rezeptor zum Eintritt in die Zelle nutzen kann, weswegen über eine potenzielle Infektionsgefahr durch das CDV beim Menschen spekuliert wird. Somit besteht die mögliche Gefahr einer Infektion des Menschen (SAKAI et al. 2013, LUDLOW et al. 2014). Zusätzlich wurde dem CDV eine Rolle in der Entstehung der Multiplen Sklerose beim Menschen zugeschrieben, da u. a. hohe Inzidenzen der Erkrankung bei Hundehaltern und -halterinnen zusammen mit hohen Prävalenzen des CDV in der entsprechenden Hundepopulation verzeichnet werden konnten. Zudem traten Fälle von Multipler Sklerose bei diesen Personen auf, nachdem deren Hunde an der Staupe erkrankt waren. Diese Zusammenhänge wurden in der Literatur kontrovers diskutiert (VANDEVELDE und MEIER 1980, HODGE und WOLFSON 1997). Bei beiden Erkrankungen werden allerdings ähnliche pathomorphologische Veränderungen im Gehirn gefunden, weshalb CDV als Modellvirus für die Erforschung der Multiplen Sklerose genutzt wird (BEINEKE et al. 2009). CDV wurde weiterhin mit der Entstehung der humanen Knochenerkrankung Morbus Paget in Zusammenhang gebracht und konnte hier u. a. isoliert und zudem in humanen Osteoklastenvorläuferzelllinien *in vitro* angezüchtet werden (O'DRISCOLL et al. 1990, GORDON et al. 1991, MEE et al. 1998). Daher und wegen potenziell schwerer Krankheitsverläufe der Staupe beim Hund ist eine Impfung dieser gegen CDV grundsätzlich anzuraten (StIKo Vet 2022).

2.5.6. Kanines Herpesvirus Typ 1 (Canid Alphaherpesvirus 1, CaHV-1)

Das CaHV-1 wurde im Jahr 1965 von drei verschiedenen Arbeitsgruppen aus erkrankten Hundewelpen isoliert und beschrieben (CARMICHAEL et al. 1965, SPERTZEL et al. 1965, STEWART et al. 1965). Bisher ist nur ein Serotyp bekannt (MANNING et al. 1988, RÉMOND et al. 1996). Das behüllte, im Durchmesser ca. 150-180 nm große Virion beherbergt ein ungefähr 125-128 kbp großes Genom einer doppelsträngigen, linearen DNA (POSTE et al. 1972, RÉMOND et al. 1996, PAPAGEORGIOU et al. 2016). Dieses enthält ca. 74 bis 76 offene Leserahmen, die für funktionelle Proteine, wie das Glykoprotein B (gB) oder die Thymidin-Kinase (TK), kodieren (PAPAGEORGIOU et al. 2016, SARKER et al. 2018).

Das Virus ist bei Hunden weltweit verbreitet. Infiziert werden wahrscheinlich auch andere (wildlebende) Kaniden, wie Rotfüchse, bei denen Antikörper nachgewiesen wurden (TRUYEN et al. 1998, REUBEL et al. 2001, ROBINSON et al. 2005).

Bei Hunden wird das Virus direkt transplazentar, über oronasale und Sekrete des Genitaltraktes übertragen. Welpen werden während der Geburt über den Geburtsweg infiziert. Nach der oronasalen Aufnahme des Virus findet eine erste Replikation in Epithelzellen der Nasenschleimhaut, des Pharynx und der Tonsillen statt. Danach breitet sich das CaHV-1 im Blut über Makrophagen systemisch im Körper aus und kann nachfolgend in Leber, Nieren, Nebennieren, Lymphknoten, Milz und in den Lungen gefunden werden. In das ZNS gelangt es über den axonalen Transport. Nach überstandener Erkrankung bleiben die Tiere lebenslang latent infiziert. So wurde das Virus u. a. im Trigeminalganglion, Lumbosakralganglion, in den Tonsillen, Speicheldrüsen und retropharyngealen Lymphknoten bei symptomfreien Tieren nachgewiesen. Eine Virusverbreitung erfolgt nach dessen Reaktivierung bei Stress oder Immunsuppression über latent infizierte Ausscheider (DECARO et al. 2008, EVERMANN et al. 2011, GREENE 2012b). Eine ähnliche Ätiopathogenese wird für Wildkarnivoren vermutet (REUBEL et al. 2001).

Je nach Alter und Immunstatus werden bei infizierten Hunden unterschiedliche klinische Verläufe beschrieben. Neonaten können eine akute, systemische, tödliche Infektion, teils mit zentralnervösen Störungen, u. a. mit Jaulen, Unruhe, und Schüttelfrost, entwickeln. Bei älteren Welpen und adulten Tieren sind klinisch Atemwegs- oder Augenerkrankungen und bei geschlechtsreifen Tieren zudem Reproduktionsstörungen dokumentiert. Es können auch subklinische Verläufe auftreten (DECARO et al. 2008, EVERMANN et al. 2011, GREENE 2012b). Adulte Rotfüchse entwickelten nach experimenteller intravenöser Infektion Fieber, Lethargie und Pneumonien. Vier von zehn Tieren in dieser Studie starben, sechs Tiere mit klinischen Symptomen erholten sich wieder. Andere, ebenfalls adulte Tiere, die in einem zweiten Versuch experimentell oral infiziert wurden, entwickelten keine klinischen Symptome, zeigten aber eine Serokonversion. In keinem der beiden Versuche wurden bei den experimentell infizierten

Rotfüchsen zentralnervöse Störungen beobachtet, wie diese für den Hund beschrieben sind (REUBEL et al. 2001).

Bei infizierten und verendeten Hunden können bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung Petechien bis hin zu größeren Blutungen sowie Nekrosen in Organen, wie Nieren, Leber, Lungen und im Gehirn, sowie Blutungen in serösen Häuten des Gastrointestinaltraktes gefunden werden. Weiterhin können Lymphknoten und Milz vergrößert sein (DECARO et al. 2008, GREENE 2012b). Die experimentell infizierten Füchse zeigten neben Pneumonien und Leberschwellungen auch einen Ikterus sowie Infarkte bzw. Nekrosen in den Nieren (REUBEL et al. 2001).

Histopathologisch wurden bei natürlich infizierten Hunden neben den makroskopisch aufgeführten Organveränderungen auch nicht-eitrige Meningoenzephalitiden mit neuronalen Nekrosen, eine Zerstörung der weißen und grauen Substanz bis hin zur Malazie sowie Gliaknötchen und eine nicht-eitrige Ganglioneuritis gefunden. Selten wurden für eine Herpesvirusinfektion typische eosinophile, intranukleäre Einschlusskörperchen in den Organläsionen nachgewiesen (PERCY et al. 1968, JAGER et al. 2017).

Diagnostisch kann das Virus sowohl am lebenden Tier als auch *post mortem* mittels Virusisolierung auf Zellen kaninen Ursprungs angezüchtet werden. Bei Welpen werden Nieren, Lungen, Milz oder Lymphknoten und bei adulten Tieren Abstriche der Rachenschleimhaut, der oberen Atemwege oder von den Schleimhäuten der äußeren Genitalien verwendet. Nachfolgend wird das Virus mittels IFT, Transmissionselektronenmikroskopie oder molekularbiologischer Methoden identifiziert. Die Anzucht gelingt jedoch nicht immer (GREENE 2012b). Zudem kann mittels Transmissionselektronenmikroskopie auch ein direkter Virusnachweis aus den oben benannten Organen bei toten Tieren erfolgen (REUBEL et al. 2001). Serologische Nachweise mittels SNT, ELISA oder HAH geben Hinweise auf eine stattgefundene Infektion am lebenden Tier (GREENE 2012b). Virus-DNA (Sequenzen des gB- oder TK-Gens) kann aus Gewebe- und Blutproben zudem mittels PCR-Methoden detektiert werden (BURR et al. 1996, SCHULZE und BAUMGÄRTNER 1998, DECARO et al. 2010).

Das Virus ist sehr speziesspezifisch. Eine Ansteckung und Erkrankung des Menschen wurden bisher nicht beschrieben (GREENE 2012b). Insbesondere Kaniden können prophylaktisch geimpft werden (StIKo Vet 2022).

2.5.7. Kanines Parvovirus Typ 2 (CPV-2)

Das CPV-2 entwickelte sich Mitte der 1970er Jahre als eine Variante aus dem felines Panleukopenievirus und breitete sich in den folgenden Jahren von Europa ausgehend weltweit aus. Eine erste Beschreibung erfolgte im Jahr 1978 (APPEL et al. 1979a,b, PARRISH 2017). Es wurde seitdem durch Mutationen vollständig von seinen antigenetischen Varianten CPV-2a, CPV-2b und CPV-2c ersetzt (PARRISH et al. 1988, 1991, BUONAVOGLIA et al. 2001, DECARO und BUONAVOGLIA 2012). Die Varianten können

auch Katzen infizieren (KLOPFLEISCH und GRUBER 2020). Eng verwandte Viren innerhalb der Spezies sind u. a. das feline Panleukopenievirus, das Nerz-Enteritis-Virus und das Waschbärparvovirus (PARRISH et al. 1982, PARRISH 1999). Die unbehüllten Virionen haben einen Durchmesser von ungefähr 25 nm und enthalten eine einzelsträngige, negativ orientierte DNA mit einer Länge von ca. 5,3 kb, welche für zwei Struktur- (VP1 und VP2) und zwei Nichtstrukturproteine (NS1 und NS2) kodiert (REED et al. 1988, PARRISH 1999). Aufgrund der fehlenden DNA-Polymerase erfolgt die Replikation unter der Nutzung von zellulären Strukturen der mit dem Virus infizierten Tiere im Zellkern von sich schnell teilenden Zellen, z. B. Lymphozyten, Kryptepithelien im Darm oder Zellen des Knochenmarks (TIJSSEN 1999, KLOPFLEISCH und GRUBER 2020).

Das Wirtsspektrum der drei CPV-2-Varianten, die heute noch zirkulieren, umfasst neben Hunden und Katzen u. a. Rotfüchse, Marderhunde, Waschbären und Steinmarder (MIRANDA und THOMPSON 2016). In Deutschland sind bisher Seroprävalenzen von 9% (FRÖLICH et al. 2005) bis 13% (TRUYEN et al. 1998) beim Rotfuchs nachgewiesen worden. Bei Steinmardern lag die Prävalenz in der Studie von FRÖLICH et al. (2005) mit 31% deutlich darüber.

Die in der Natur sehr widerstandsfähigen Viren werden in großen Mengen hauptsächlich über den Kot ausgeschieden. Die Übertragung erfolgt in erster Linie durch indirekten Kontakt mit belebten und unbelebten Vektoren, weniger durch den direkten Kontakt mit infizierten Tieren (DECARO et al. 2012). Es wird angenommen, dass eine Infektion der Wildtiere auch über das Fressen infizierter, kleinerer Karnivoren auftreten kann (ALLISON et al. 2014, MIRANDA und THOMPSON 2016). Bei Hunden findet nach der oronasalen Aufnahme eine erste Virusvermehrung im lymphatischen Gewebe des Nasopharynx, im Thymus und in den Mesenteriallymphknoten statt. Nachfolgend kommt es zur Leukozyten-assoziierten Virämie, während der das Virus zu den teilungsfreudigen Kryptepithelien des Dünndarms gelangt und diese zerstört. Des Weiteren können andere mitotisch aktive Zellen und Gewebe, wie zirkulierende Leukozyten (v. a. Lymphozyten), das Knochenmark und die Herzmuskelzellen von Welpen infiziert und zerstört werden (DECARO et al. 2012, GREENE und DECARO 2012c, KLOPFLEISCH und GRUBER 2020). Einige Arbeitsgruppen gehen davon aus, dass sich das Virus, wie auch das feline Panleukopenievirus, im Gehirn replizieren kann, obwohl die Zellen im Gehirn nicht zu den postmitotisch reversiblen Zellen gehören und weil die Neurogenese in manchen Gehirnregionen bis zum Erwachsenenalter stattfinden kann (URL et al. 2003, SCHAUDIEN et al. 2010). Für Wildkarnivoren existieren in der mir zugänglichen Literatur bisher keine Beschreibungen zur Pathogenese. Diese könnte jedoch ähnlich, wie für Hund und Katze beschrieben, sein.

Eine katarrhalische bis hämorrhagische Enteritis und eine Panleukopenie bestimmen das klinische Bild bei Hunden und Katzen nach einer Inkubationszeit von drei bis sieben Tagen. Weiterhin besteht bei Hundewelpen auch die Möglichkeit einer Myokarditis oder einer enterokardialen Mischform, die aufgrund eines Herzversagens oft

tödlich enden. Zudem können Hunde und Katzen um die Geburt herum auch generalisierte Infektionen zeigen. Bei intrauteriner Infektion im Spätstadium der Trächtigkeit kommt es bei Welpen zum Fruchttod oder zu Kleinhirnhypoplasien, die u. a. Ataxien bedingen (KLOPFLEISCH und GRUBER 2020). Des Weiteren gibt es Berichte zum Auftreten von zentralnervösen Störungen bei Katzen und Hunden (JOHNSON und CASTRO 1984, URL et al. 2003). Studien zur Klinik bei Wildtieren gibt es bislang kaum, aber es wird von einem ähnlichen klinischen Verlauf wie bei Hunden und Katzen ausgegangen (DECARO et al. 2012). Bei Infektionsversuchen im Jahr 1983 an Nerzen, Stinktieren, Rotfüchsen und Waschbären wurde ein milder bis subklinischer Verlauf mit Abgeschlagenheit, Inappetenz und Diarrhoe dokumentiert (BARKER et al. 1983).

Die (histo-)pathologischen Veränderungen bei Wildkarnivoren ähneln vermutlich den bei Hunden und Katzen beschriebenen und umfassen bei der typischen Enteritis den Verlust der Kryptepithelzellen im Darm sowie eine Zottenatrophie. Zudem sind die Mesenteriallymphknoten depletiert und die Peyerschen Platten eingesunken. Bei Auftreten einer Myokarditis bei Welpen können auch typische intranukleäre Einschlusskörperchen in den Herzmuskelzellen und Purkinje-Fasern beobachtet werden (DECARO et al. 2012), die ggf. auch in den anderen betroffenen Gewebezellen zu finden sind (KLOPFLEISCH und GRUBER 2020) Im Gehirn von Hunden wurden lymphohistiozytäre Meningitiden und Enzephalitiden sowie eine Demyelinisierung, v. a. in der weißen Substanz, gefunden. Zudem traten Nekrosen bis hin zur Leukomalazie auf (JOHNSON und CASTRO 1984, SCHWAB et al. 2007, SCHAUDIEN et al. 2010).

Diagnostiziert werden kann die Parvovirose unabhängig von der Tierart aus Kot- und Blutproben am lebenden Tier als auch *post mortem* an Gewebeproben. Aus dem Kot kann das Virus mittels Virusisolierung mit anschließender Immunfluoreszenzfärbung bzw. anschließendem Hämagglutinationstest (HA) nachgewiesen werden (TRUYEN 2015). Auch ein direkter Virusnachweis aus dem Kot infizierter Tiere mittels Transmissionselektronenmikroskopie ist möglich, aber bei niedriger Viruskonzentration wenig sensitiv. Besser gelingen die Antigen-Nachweise mittels IHC oder IFT von Darm-, Gehirn- oder anderen Gewebeschnitten (DECARO und BUONAVOGLIA 2012, TRUYEN 2015). Weiterhin kann aus Kot oder infiziertem Organmaterial auch Virusgenom unter Einsatz von molekularbiologischen Methoden (Sequenzen des VP2-Gens) identifiziert werden (TRUYEN et al. 1994, BUONAVOGLIA et al. 2001, DECARO et al. 2005, KUMAR und NANDI 2010, STRECK et al. 2013).

Bisher ist nicht bekannt, dass das CPV-2 Menschen infizieren kann (GREENE und DECARO 2012c). Durch umfangreich durchgeführte Impfungen kann mittlerweile eine Abnahme der Erkrankungsfälle v. a. bei Hunden und Katzen beobachtet werden (KLOPFLEISCH und GRUBER 2020).

2.5.8. Fuchscircovirus (Fox circovirus, FoxCV)

Das FoxCV wird seit dem Jahr 2017 der Spezies *Canine circovirus* zugeordnet (BREITBART et al. 2017). Der Name „Circovirus“ lässt sich vom englischen Begriff „circular conformation“ anhand der kreisförmigen Anordnung der Genomstruktur ableiten (BREITBART et al. 2017). Das kanine Circovirus (CanineCV), damals noch kanines Circovirus Typ 1 (CaCV-1), wurde erstmals im Jahr 2012 von KAPOOR et al. beschrieben und in Serumproben von infizierten, klinisch auffälligen als auch unauffälligen Hunden nachgewiesen. Die unbehüllten Viren der Gattung *Circovirus* sind im Durchmesser etwa 15 bis 25 nm groß und besitzen ein zirkuläres, kovalent geschlossenes, einzelsträngiges DNA-Genom mit einer Größe von ca. 2,1 kb (CROWTHER et al. 2003, KAPOOR et al. 2012, BREITBART et al. 2017). Das Besondere am Genom der Circoviren ist die „Ambisense“-Organisation des Genoms mit zwei offenen Leserahmen, bei denen die Nukleinsäurestränge sowohl mit positiver als auch negativer Polarität vorliegen. Diese Leserahmen kodieren für das Replikase-assoziierte (Rep) und das Kapsid-Protein (Cap) (ROSARIO et al. 2017).

Viren aus der Gattung *Circovirus* verursachen Krankheiten bei verschiedenen Spezies, u. a. bei Vögeln, verschiedenen Säugetieren, wie Schweinen, Fledermäusen, Schimpansen, Hunden und Nerzen, sowie in Süßwasserfischen und auch beim Menschen (ROSARIO et al. 2017). Seit dem Erstnachweis im Jahr 2012 wurden CanineCV nicht nur in Hunden (LI et al. 2013, DECARO et al. 2014, HSU et al. 2016, THAIWONG et al. 2016, ANDERSON et al. 2017, DOWGIER et al. 2017, GENTIL et al. 2017, PIEWBANG et al. 2018, NIU et al. 2020), sondern auch bei weiteren Spezies, wie den Rot-, Polarfüchsen, Wölfen und Dachsen auf verschiedenen Kontinenten nachgewiesen (BEXTON et al. 2015, ZACCARIA et al. 2016, DE ARCANGELI et al. 2020, URBANI et al. 2020). Es ist jedoch noch unklar, wie sich die Tiere infizieren. THAIWONG et al. (2016) gehen davon aus, dass das Virus sich ähnlich dem porcinen Circovirus Typ-2 verhält und sowohl durch direkten als auch indirekten Kontakt horizontal übertragen werden kann. Virus-DNA des CaCV-1 wurde in Kot- und Blutproben über einen Zeitraum von über einem Jahr in einem genesenen Hund nachgewiesen. Dies könnte bedeuten, dass das Virus entweder im Tier selbst persistiert oder aufgrund seiner Stabilität in der Umwelt die Tiere reinfizieren kann (THAIWONG et al. 2016).

Zur Pathogenese des CanineCV ist bisher kaum etwas bekannt. Angenommen wird, dass es, wie bei anderen Circoviren auch, zu einer Immunsuppression bei infizierten Tieren kommt, da das Virus einen Tropismus zu lymphatischen Organen zu haben scheint, was die Tiere für Sekundärinfektionen empfänglicher machen würde (LI et al. 2013, HSU et al. 2016, THAIWONG et al. 2016, ZACCARIA et al. 2016).

Infektionen mit dem CanineCV werden beim Hund mit unterschiedlichen Krankheitsbildern in Verbindung gebracht. Beobachtet wurden eine hämorrhagische Gastroenteritis, Vaskulitis und/oder granulomatöse Lymphadenitis (LI et al. 2013, DECARO

et al. 2014, HSU et al. 2016, THAIWONG et al. 2016, ZACCARIA et al. 2016, ANDERSON et al. 2017, DOWGIER et al. 2017, GENTIL et al. 2017, PIEWBANG et al. 2018, KOTSIAS et al. 2018, NIU et al. 2020). Allerdings gab es in den erwähnten Studien immer wieder Virusnachweise auch bei gesunden Tieren. Weiterhin wurden Koinfektionen mit anderen Viren, wie mit CPV-2, CDV, kaninen Coronaviren, den kaninen Adenoviren Typ 1 und 2 oder weiteren verschiedenen bakteriellen oder parasitären Erregern nachgewiesen (LI et al. 2013, HSU et al. 2016, THAIWONG et al. 2016, ANDERSON et al. 2017, DOWGIER et al. 2017, KOTSIAS et al. 2018, PIEWBANG et al. 2018). Somit bleibt ungeklärt, ob die beschriebenen Krankheitsbilder allein durch das CanineCV, durch die anderen Erreger oder durch eine synergistische Wirkung des CanineCV mit den anderen Erregern ausgelöst wurden. CADDY (2018) stellt in ihrem Review die Theorie auf, dass das CanineCV eher eine systemische Infektion verursacht und weniger als direktes Darmpathogen angesehen werden sollte. Des Weiteren geht die Autorin davon aus, dass die Infektion schwerer verläuft, wenn Hunde zudem mit CPV-2 infiziert sind (CADDY 2018). BEXTON et al. (2015) schilderten Fälle von FoxCV-Infektionen bei Rotfüchsen mit Verhaltensauffälligkeiten und neurologischen Störungen. In Italien gab es im darauffolgenden Jahr Nachweise bei Wölfen und einem Dachs sowie auch bei Hunden. Hier zeigte ein Teil der Tiere klinisch gastrointestinale, respiratorische und/oder neurologische Störungen, ein anderer Teil war unauffällig. Es wurden jedoch bei zahlreichen dieser Tiere neben FoxCV auch weitere Erreger, wie CPV-2 oder CDV, nachgewiesen. In diesem Zusammenhang wurde dem Circovirus eine opportunistische Rolle und ein immunsupprimierender Effekt zugeschrieben, insbesondere weil große Virusmengen in Milz und Lymphknoten detektiert werden konnten (ZACCARIA et al. 2016). Hinweise für einen immunbeeinträchtigenden Effekt des Virus lieferte auch eine aktuelle Studie aus China. In dieser wurde belegt, dass das CanineCV die angeborene Immunität, v. a. die Interferonantwort des Wirtes, hemmen kann, was u. a. dazu führt, dass bei einer Koinfektion mit CPV-2, dessen Replikation positiv beeinflusst wird (HAO et al. 2022).

Pathologisch-anatomisch zeigten infizierte Hunde petechiale bis großflächigere Blutungen in verschiedenen Organen, wie in der Magen- und Dünndarm-Schleimhaut, in den Nieren und auch im Gehirn. Zudem waren Hepatitiden und blutige Enteritiden auffällig (LI et al. 2013, DECARO et al. 2014, THAIWONG et al. 2016). Zu pathomorphologischen Befunden bei infizierten Wildkarnivoren existieren keine Angaben in der Literatur.

Histopathologisch fanden sich bei Hunden, neben den oben benannten Organveränderungen, unterschiedlich stark ausgeprägte fibrino-nekrotisierende Vaskulitiden in zahlreichen Organen und in den Meningen. Weiterhin traten histiozytäre Infiltrationen sowie granulomatös-nekrotisierende Entzündungen in den Peyerschen Platten und in den Mesenteriallymphknoten auf. Die Nieren wiesen Blutungen in unterschiedlicher Ausprägung, Nekrosen und Entzündungsreaktionen auf. Zusätzlich zeigten die Tiere eine Pankreatitis und Adrenalitis (LI et al. 2013, THAIWONG et al. 2016).

Bei Rotfüchsen beschrieben BEXTON et al. (2015) Veränderungen im Gehirn im Zusammenhang mit FoxCV. Diagnostiziert wurden chronische, multifokale bis diffuse lymphoplasmazelluläre, perivaskulär akzentuierte Meningoenzephalitiden, neuronale Nekrosen, Neuronophagien, Gliosen, Satellitosen und Demyelinisierungen im Großhirn (BEXTON et al. 2015).

Bisher war es nur möglich, kanine Circoviren bei lebenden und toten Tieren mittels molekularbiologischer Methoden (hauptsächlich Nachweis von Sequenzabschnitten des Rep oder Cap-Gens) (LI et al. 2013, BEXTON et al. 2015, DE ARCANGELI et al. 2020), mit *in situ*-Hybridisierung und elektronenmikroskopisch in verschiedensten Geweben, wie Gehirn, Lunge, Leber, Darm und Lymphknoten sowie in Kotproben und Abstrichen von Nase und Maulhöhlenschleimhaut nachzuweisen (LI et al. 2013, BEXTON et al. 2015, THAIWONG et al. 2016, PIEWBANG et al. 2018). Bis zum jetzigen Zeitpunkt ist es noch nicht gelungen, das Virus in der Zellkultur zu isolieren (DECARO et al. 2014, ZACCARIA et al. 2016).

Inwiefern Viren der Spezies CanineCV auch Menschen infizieren können, ist bisher unklar.

2.6. Infektionserreger - ausgewählte Bakterien und Pilze

Prinzipiell kann eine Vielzahl von Bakterien und Pilzen auf hämatogenem Weg ausgehend von anderen Entzündungsherden im Körper, über direkte Infektionen im Schädelbereich oder z. B. nach offenen Schädel-Hirn-Traumata das Gehirn erreichen und zu Läsionen führen (TIPOLD 2007, GREENE 2014). Bei Hunden wurden u. a. *Listeria* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., Enterobacteriaceae, *Pasteurella* spp., *Actinomyces* spp., *Nocardia* spp., *Mycoplasma* spp., *Brucella canis*, *Rickettsia rickettsii*, *Ehrlichia canis*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* und *Coccidioides immitis* beschrieben (MERIC 1988, MUÑANA 1996, GREENE 2014). Berichte bei Wildkarnivoren gibt es u. a. zum Vorkommen von *L. monocytogenes* mit Manifestation im Gehirn bei einem Marderhund und einem Puma (AOYAGI et al. 2000, LANGOHR et al. 2006).

2.6.1. *Listeria monocytogenes*

Das grampositive, fakultativ intrazellulär vorkommende Stäbchenbakterium *L. monocytogenes* gehört zur Gattung *Listeria*, der 17 weitere Spezies zugeordnet werden (FARBER und PETERKIN 1991, FERROGLIO 2012b, ORSI und WIEDMANN 2016). Als Krankheitserreger gelten nur zwei dieser Spezies, *L. monocytogenes* und *L. ivanovii* (ORSI und WIEDMANN 2016). Es werden, basierend auf ihrer Kombination von somatischen (O) und Flagellin-Antigenen (H), 13 verschiedene Serotypen unterschieden (DHAMA et al. 2015). Die Erstbeschreibung des Erregers erfolgte 1926 durch Murray et al. (LOW und DONACHIE 1997).

Infektionen mit *L. monocytogenes* (Listeriose) wurden bei mehr als 40 Tierarten beschrieben, u. a. bei Rotfüchsen, Waschbären, einem Marderhund und einem Puma (AOYAGI et al. 2000, LANGOHR et al. 2006, OIE 2018b). Am häufigsten betroffen sind jedoch domestizierte Wiederkäuer (FERROGLIO 2012b). Bei Nachweis der Erkrankung oder des Erregers besteht eine Meldepflicht (ANON. 2020c). Bisher gibt es wenige Studien zu Prävalenzen bei Wildkarnivoren in Deutschland. LEMPP et al. (2017) fanden kein Listerien-Antigen in insgesamt 16 mittels IHC untersuchten Tieren mit Meningitis und/oder Enzephalitis. In einer Studie aus Polen wurde *L. monocytogenes* mittels bakteriologischer Untersuchung bei 4.75% von 421 untersuchten Wildkarnivoren aus Rektalabstrichen isoliert. Über klinisch manifeste Krankheitsbilder wurde in diesem Zusammenhang nicht berichtet, da die verendeten Tiere aus einem Tollwutmonitoringprogramm stammten (NOWAKIEWICZ et al. 2016).

Das Bakterium wird von Karnivoren i. d. R. oral über kontaminiertes Fleisch oder aber auch über kontaminiertes Wasser aufgenommen und über die Fäzes ausgeschieden. Als Bestandteil der normalen Magen-Darm-Flora und als ubiquitär in der Umwelt vorkommender Keim löst es nur eine Erkrankung aus, wenn es die Maulhöhlen- oder Darmschleimhaut überwindet. Dann kommt es zu einer Bakteriämie, wodurch verschiedene Organe, wie u. a. die Leber, aber auch die Plazenta infiziert werden können (FERROGLIO 2012b). Enzephalitiden entstehen auch, wenn das Bakterium über die Maulhöhlenschleimhaut den N. trigeminus, N. facialis oder den N. glossopharyngeus infiziert und von dort aus zentripetal in das Gehirn aufsteigt oder die Blut-Hirn-Schranke überwindet (LOW und DONACHIE 1997, BAUMGÄRTNER 2012, DHAMA et al. 2015). Durch die intrazelluläre Verbreitung entzieht sich der Erreger der Immunabwehr (DHAMA et al. 2015).

Bei Wiederkäuern treten am häufigsten die Meningitis und/oder Enzephalitis, eine Septikämie oder Aborte auf. Alle anderen Tierarten sind meist nur subklinisch infiziert (FERROGLIO 2012b). Es gibt aber auch Berichte über Meningoenzephalitiden, u. a. bei einem Marderhund und einem Puma (AOYAGI et al. 2000, LANGOHR et al. 2006). Der Marderhund war stark abgemagert, schwach und hatte ikterische Schleimhäute. Rund um den Anus klebten wässrig-blutige Ausscheidungen. Aufgrund der Koinfektion mit CDV konnte nicht sicher unterschieden werden, welches Pathogen das Krankheitsbild hauptsächlich verursacht hat (AOYAGI et al. 2000). Der Puma zeigte klinisch neben Anorexie und Fieber auch neurologische Symptome, wie vermehrtes Speicheln, Kopfpresen und kreisförmige Bewegungen (LANGOHR et al. 2006).

Bei Manifestationen im Gehirn werden, unabhängig von der Spezies, i. d. R. bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung keine Veränderungen gefunden. Selten zeigen sich im Gehirn gelbbraune Herdveränderungen (Nekroseherde) oder auch Ödeme (BAUMGÄRTNER 2012, CANTILE und YOUSSEF 2016).

Histopathologisch können unabhängig von der Tierart bei generalisierter Infektion an den inneren Organen typischerweise Nekrosen und Mikroabszesse diagnostiziert

werden, so auch im Gehirn und dort v. a. im Hirnstamm. Zusätzlich sind die Gefäße im Gehirn und in den Meningen von einer Vielzahl an mononukleären Zellen umgeben. Ausgehend vom Hirnstamm ist eine Ausbreitung der Läsionen im Gehirn nach rostral möglich. Dabei sind sowohl das Neuropil als auch die Meningen betroffen. Der Entzündungscharakter variiert abhängig vom Verlauf der Erkrankung von eitrignekrotisierend bis abszedierend und granulomatös (BAUMGÄRTNER 2012, FERROGLIO 2012b).

In der postmortalen Diagnostik sind bis heute die klassischen Verfahren, wie die direkte kulturelle bakteriologische Isolierung der Erreger auf verschiedenen (Selektiv-) Nährböden aus Organmaterial und die weitere Differenzierung mittels Gramfärbung und Biochemie, die Methoden der Wahl. Immer häufiger kommt in der Bakteriologie auch die Matrix-assistierte Laser-Desorption-Ionisierung mit Flugzeitanalyse (MALDI-TOF) für die Subtypisierung der Bakterien zum Einsatz. Weiterhin ist der molekulare biologische Nachweis mittels molekularer Ribo-, Allel- und Serotypisierung, PCR oder Multi-Locus-Sequenzanalyse möglich (FERROGLIO 2012b, OIE 2018b).

In der Humanmedizin ist die Listeriose derzeit eine der bedeutendsten lebensmittelbedingten Zoonosen. Das höchste Risiko sich zu infizieren haben Neugeborene, Schwangere, ältere und immungeschwächte Personen. Der Erreger wird hauptsächlich durch kontaminierte Lebensmittel, weniger durch infizierte Tiere selbst, übertragen. Beim Menschen werden Infektionen des Magen-Darmkanals mit Durchfall, die Schwangerschafts-Listeriose und eine nicht-schwangerschaftsassoziierte, invasive Listeriose beschrieben. Im Falle einer Schwangerschafts-Listeriose kann das ungeborene Kind ebenfalls mit dem Erreger infiziert werden. Es können Fehl-, Früh- oder Totgeburten ausgelöst werden. Des Weiteren kann das Kind krank zur Welt kommen (Neugeborenen-Listeriose). Bei Auftreten anderer, invasiver Listeriosen, die nicht mit einer Schwangerschaft im Zusammenhang stehen, können eine Sepsis und Entzündungen der Hirnhäute oder des Gehirns auftreten (DHAMA et al. 2015, OIE 2018b).

2.7. Infektionserreger - ausgewählte Parasiten

Verschiedene Endoparasiten sind in der Lage entzündliche Veränderungen im Gehirn zu verursachen. Bei Wildkarnivoren sind bisher u. a. folgende protozoäre Erreger beschrieben, die Meningitiden und/oder Enzephalitiden verursachen können: *T. gondii*, *N. caninum*, *Enzephalitozoon cuniculi*, *Sarcocystis* spp. sowie *Babesia* spp. (WASSON und PEPPER 2000, CLANCEY et al. 2010, DUBEY et al. 2015, ALVARADO-RYBAK et al. 2016). Weiterhin können bei Hunden Entzündungen im Gehirn bspw. durch *Leishmania* spp., *Balamuthia mandrillaris* und *Acanthamoeba* spp. oder verschiedene Nematodenarten, wie *Baylisascaris procyonis*, *Toxocara canis*, *Ancylostoma caninum* oder *Angiostrongylus vasorum* verursacht werden (MUÑANA 1996, GREENE 2014, CANTILE und YOUSSEF 2016).

2.7.1. *Toxoplasma gondii*

Der obligat intrazellulär lebende, protozoäre Erreger *T. gondii* gehört zum Stamm Apicomplexa und zur Familie der Sarcocystidae sowie zur Gattung *Toxoplasma* (GOODSWEN et al. 2013, SCHOCH et al. 2020). Der Name des Erregers leitet sich vom Altgriechischen toxon (Bogen) und plasma (Gebilde) sowie vom ersten Wirt, einem hamsterähnlichen Nagetier, dem Eigentlichen Gundi (*Ctenodactylus gundi*), ab (DUBEY 2008).

Infiziert werden nahezu alle Warmblüter, inklusive der Vögel. Endwirte sind Arten, die zur Familie der Felidae gehören. Nur bei ihnen kommt es zur geschlechtlichen Vermehrung der Toxoplasmen und sie scheiden Oozysten mit infektiösen Sporozoiten über den Kot aus. Alle weiteren Spezies sind Zwischenwirte, in denen sich die Toxoplasmen ungeschlechtlich sowohl durch frei vorkommende Tachyzoiten, als auch durch sich in Gewebezysten befindliche Bradyzoiten vermehren (DUBEY 2021a,b).

In der Studie von HERRMANN et al. (2012) wurden für Rotfüchse Seroprävalenzen von 84,7% in Sachsen-Anhalt und 74,5% in Brandenburg ermittelt. Mittels PCR wurden 13,4% der seropositiven Füchse aus Sachsen-Anhalt und 18,4% aus Brandenburg positiv getestet. Aus Deutschland gibt es weitere Studien, die das Vorkommen von *T. gondii*-Antigen oder Antikörpern mittels modifizierten Agglutinationstesten, IHC oder ELISA bei Waschbären, Marderhunden und Steinmardern bestätigen (HEDDERGOTT et al. 2017, LEMPP et al. 2017, KORNACKA et al. 2018). Es besteht bei Nachweis des Erregers in oder der Krankheit bei Einhufern, Wiederkäuern, Katzen und Hasen sowie Kaninchen eine Meldepflicht (ANON. 2020c).

Unabhängig von der Spezies erfolgt die Aufnahme des Erregers entweder fäkal-oral, über das Fressen von infiziertem Fleisch oder bei Feten transplazentar. In den Zwischenwirten dringen nach der Aufnahme die Sporozoiten aus den Oozysten oder die Bradyzoiten aus den Gewebezysten in das Darmgewebe ein. Dort kommt es durch Endodyogenie zur Umwandlung in Tachyzoiten. Diese vermehren sich lokal und werden anschließend über den Blut- und Lymphweg im Körper verteilt. Die Tachyzoiten werden bei intakter Immunität des Zwischenwirtes in Bradyzoiten umgewandelt und persistieren als Gewebezysten, die sich am häufigsten im Gehirn oder in der Skelettmuskulatur manifestieren. Bei den Endwirten kommt es zudem zur geschlechtlichen Vermehrung in den Epithelzellen des Dünndarms durch Schizogonie und somit zur Ausscheidung des Erregers über den Kot (DUBEY 2004, DUBEY und LAPPIN 2012, WYROSDICK und SCHAEFER 2015, DUBEY 2021b).

Verschiedene Fuchsarten, wie Rot-, Grau-, Wüsten- und Polarfüchse sowie Waschbären können klinisch an der Toxoplasmose erkranken (MØLLER und NIELSEN 1964, DUBEY et al. 1990, DUBEY und LIN 1994, KOTTWITZ et al. 2004, LINDSAY und DUBEY 2020). Zudem sind mehrere Berichte über Koinfektionen mit dem CDV bei Grau- und Rotfüchsen bekannt (LINDSAY und DUBEY 2020). Oft kommt es bei Tieren mit Toxoplasmose zu akuten Enteritiden und Entzündungen in den Mesenteriallymphknoten, zu Enzephalitiden, Pneumonien, Myokarditiden sowie im Auge zu einer Retino-

choroiditis (MøLLER und NIELSEN 1964, DUBEY und LIN 1994, KOTTWITZ et al. 2004). Bei den Feliden verläuft die Krankheit meist subklinisch (WYROSDICK und SCHAEFER 2015). Sie können jedoch als Zwischenwirte, v. a. bei Immunschwäche, auch an der Toxoplasmose erkranken und zeigen am häufigsten eine Pneumonie, aber auch neurologische Störungen mit Blindheit, Stupor, Inkoordination, Tortikollis, Kopfwippen oder Krampfanfälle (DUBEY 2021d).

Bei der Sektion stellen sich u. a. die Lymphknoten, Milz und Leber vergrößert dar. In den Organen, insbesondere in der Leber, können sich kleine Nekroseherde befinden (UZAL et al. 2016, OIE 2019).

Histopathologische Befunde im Gehirn umfassen u. a. neuronale Nekrosen bis hin zur Malazie, Gliosen und nicht-eitrige Meningitiden bzw. Enzephalitiden, die u. U. auch einen granulomatös-nekrotisierenden Charakter aufweisen. Parasitenzysten oder freiliegende Tachyzoiten können im Parenchym in der Nähe der Läsionen zu finden sein (MøLLER und NIELSEN 1964, MURPHY et al. 2007, VERIN et al. 2013, BAUMGÄRTNER und WOHLSEIN 2020).

In der Diagnostik wird *intra vitam* bzw. *post mortem* bei den Zwischenwirten, so auch bei den Wildkarnivoren, am häufigsten der Antikörpernachweis angewendet. Dieser erfolgt aus Serum, Plasma oder Fleischsaft (*post mortem*) mittels ELISA, indirektem IFT, direkten oder modifizierten Agglutinationstesten, einem Latexagglutinationstest oder indirekten HA. Weiterhin ist der histologische oder immunhistochemische Erregernachweis in Organproben möglich, der auch mittels molekularbiologischer Methoden spezifiziert werden kann. Bei den Endwirten gelingt neben dem Antikörpernachweis während einer koproskopischen Untersuchung der Nachweis von Oozysten auch aus dem Kot (WYROSDICK und SCHAEFER 2015, FLI 2019c, OIE 2019).

Toxoplasma gondii gehört zu den bedeutendsten Zoonoseerregern (DUBEY 2004). Es sind in Deutschland durchschnittlich 55% der Menschen infiziert (WILKING et al. 2016). Die häufigsten Infektionswege sind neben der Aufnahme von Parasitenzystenhaltigem rohen und unzureichend gegartem Fleisch infektiöser Zwischenwirte auch der Umgang mit infizierten Katzen (Erregerhaltigem Kot) und der Kontakt mit kontaminiertem Erdreich bei Garten- sowie Feldarbeiten (DUBEY 2004, RKI 2018). Meistens erkranken infizierte, immunkompetente Menschen nicht oder zeigen nur grippeähnliche Symptome. Ein erhöhtes Risiko für eine schwere oder tödlich verlaufende Erkrankung besteht allerdings für Schwangere bzw. deren Ungeborene, immunsupprimierte Personen und Kinder. Bei immunsupprimierten Menschen sind verschiedene Krankheitsbilder beschrieben, wie z. B. die nicht-eitrige Meningoenzephalitis, die Chorio-retinitis, Pneumonien und Multiorganerkrankungen. Bei Schwangeren kann es zum Abort, bei Feten zu Fetopathien und bei Neugeborenen zur sogenannten konnatalen Toxoplasmose, mit Hydro- oder Mikrocephalus, intrakraniellen Verkalkungen oder Retinochoroiditis, kommen (RKI 2018, PLEYER et al. 2019, DUBEY 2021c).

2.7.2. *Neospora caninum*

Der oligat intrazelluläre, protozoäre Parasit *N. caninum* wurde 1984 erstmals von BJERKÅS et al. (1984) bei Hunden mit ZNS- und Skelettmuskelläsionen beschrieben und von DUBEY et al. (1988) benannt. Er gehört innerhalb des Stammes der Apicomplexa zur Familie der Sarcocystidae und zur Gattung *Neospora* (GOODSWEN et al. 2013, SCHOCH et al. 2020).

Der weltweit vorkommende Erreger hat ein breites Wirtsspektrum und neben Wiederkäuern können sich u. a. auch Wildkarnivoren als Zwischenwirte infizieren (DONAHOE et al. 2015). Bisher bestätigte Endwirte sind domestizierte Hunde, Dingos, Kojoten und Grauwölfe (DUBEY und SCHARES 2011). Mit Ausnahme der unterschiedlichen Endwirte ähnelt der Lebenszyklus von *N. caninum* mit geschlechtlicher Vermehrung im Endwirt und ungeschlechtlicher Vermehrung im Zwischenwirt dem von *T. gondii* (DUBEY 2004, ALMERÍA 2013).

In einer Studie aus Baden-Württemberg aus dem Jahr 2011 wurden in 2191 Kotproben (koproskopisch) und 528 Gehirnproben (PCR) von Rotfüchsen weder Oozysten, noch DNA von *N. caninum* nachgewiesen (CONSTANTIN et al. 2011). Eine polnische Arbeitsgruppe untersuchte Waschbären aus Deutschland auf das Vorhandensein von Antikörpern und DNA von *N. caninum*. In zwei von 12 Waschbären wurden mittels ELISA Antikörper im Serum nachgewiesen, jedoch wurde in keinem der 12 Tiere DNA in Gehirn, Lunge oder Leber detektiert (KORNACKA et al. 2018). Diese Ergebnisse von Waschbären aus Deutschland reihen sich in die anderer Studien aus angrenzenden Ländern ein, in denen Prävalenzen für *N. caninum*-Antikörper bzw. DNA in Wildkarnivoren von 0% bis 17% gefunden wurden (BUXTON et al. 1997, WANHA et al. 2005, HŮRKOVÁ und MODRÝ 2006, DE CRAEYE et al. 2011, BÁRTOVÁ et al. 2015).

Bei Karnivoren erfolgt die Übertragung i. d. R. horizontal durch die orale Aufnahme von mit Gewebezysten infiziertem Fleisch von Zwischenwirten oder von mit sporulierten Oozysten verunreinigter Nahrung bzw. kontaminiertem Trinkwasser. Bei Hunden wurde jedoch auch eine vertikale Übertragung von der infizierten Hündin auf ihre Welpen beschrieben (DUBEY et al. 2007). Im Magen-Darm-Trakt werden die Sporozoiten aus den Oozysten bzw. die Bradyzoiten aus den Gewebezysten aufgenommenen infektiösen Fleisches freigesetzt und in Tachyzoiten umgewandelt, die sich teilen und unterschiedliche Wirtszellen infizieren können. Über mononukleäre Zellen/Leukozyten werden sie über die Blut- und Lymphgefäße im Körper verteilt. Es kommt im Zielgewebe zur intrazellulären Replikation, zur Lyse infizierter Wirtszellen mit Freisetzung von Tachyzoiten und der anschließenden Infektion der umgebenden intakten Zellen. Aufgrund der damit verbundenen immunpathologischen Folgen entstehen Gewebläsionen. Bei einigen Tieren wird eine klinische Erkrankung (Neosporose) ausgelöst (DUBEY et al. 2007, GOODSWEN et al. 2013, DONAHOE et al. 2015). In Zwischenwirten mit intaktem Immunsystem werden die Tachyzoiten nach kurzer Zeit in Bradyzoiten umgewandelt, die sich als persistierende Gewebezysten im Nervensystem (Gehirn und Rückenmark) und in der Skelettmuskulatur befinden (DUBEY 2003, GOODSWEN

et al. 2013). Werden die Zysten von den Endwirten aufgenommen, vervollständigt sich der Zyklus. Es kommt zur geschlechtlichen Vermehrung in deren Magen-Darm-Trakt und zur Ausscheidung von Oozysten über die Fäzes (GOODSWEN et al. 2013).

Selten wurden klinische Symptome bei Wildkarnivoren, wie Rot- und Polarfüchsen, Waschbären oder Baumardern, beobachtet und dokumentiert. Beschrieben wurden Diarrhoe mit Dehydratation, Atemwegs- und Hautproblematiken sowie neurologische Symptome, wie Ataxien und Paralysen (LEMBERGER et al. 2005, YU et al. 2009, DUBEY und SCHARES 2011, DUBEY et al. 2014, DONAHOE et al. 2015).

Bei der Sektion wurden bei Wildtieren bisher unterschiedliche Befunde dokumentiert, wie z. B. eine biventrikuläre Herzdilatation infolge des Befalls der Herzmuskulatur, ein Hydrocephalus internus durch die parasitär bedingten Gehirnläsionen sowie Nekrosen in infizierten Organen, wie der Leber und den Nieren (YU et al. 2009, DONAHOE et al. 2015).

Histopathologisch wurden die Nekrosen in der Leber und den Nieren bestätigt. Zudem konnten nicht-eitrige Myokarditiden, eine granulomatöse Dermatitis und eine nicht-eitrige, perivaskulär akzentuierte Enzephalitis mit häufig vorkommenden Parasitenzysten oder Tachyzoiten dokumentiert werden (LEMBERGER et al. 2005, YU et al. 2009, DUBEY et al. 2014, DONAHOE et al. 2015).

Bei Wildkarnivoren werden am lebenden bzw. toten Tier am häufigsten Antikörper aus Seren oder anderen Körperflüssigkeiten (Fleischsaft) mittels Immunoblot, indirektem IFT, kompetitivem ELISA oder mit Hilfe von Agglutinationstesten nachgewiesen. Methoden, wie die Isolierung des Erregers, die Histopathologie, die IHC an oder die PCR aus Organproben, werden häufig zum direkten Nachweis bei der postmortalen Erregerdiagnostik genutzt (ALMERÍA 2013, DONAHOE et al. 2015).

Bisher gibt es keine ausreichend belegten Hinweise, dass *N. caninum* eine Bedeutung als Zoonoseerreger besitzt (DUBEY et al. 2007, ALMERÍA 2013).

2.7.3. Nematoden

Verschiedene Nematodenarten, wie z. B. *Baylisascaris procyonis*, *Angiostrongylus vasorum* oder Ascaridenlarven wandern während ihres Entwicklungszyklus durch den Körper (LARSON und GREVE 1983, ELENI et al. 2014, CANTILE und YOUSSEF 2016). Dabei neigen sie dazu vom ursprünglichen Weg abzukommen. Bevorzugt geschieht dies in Fehlwirten (als *Larva migrans*) und betrifft dort häufig das ZNS (CANTILE und YOUSSEF 2016). Je nach betroffener Gehirnregion kommt es zu unterschiedlichen Läsionen und durch diese verursacht zu klinischen Symptomen. Beschrieben werden zerebrospinale Nematodosen mit granulomatöser bzw. eosinophiler Entzündung oder hämorrhagischer Malazie und, je nach Größe der Läsionen, auch regelrechte, mit Blut gefüllte Bohrgänge bzw. Hohlrumbildungen. Oftmals sind die Veränderungen im Gehirn nur geringgradig ausgeprägt. Abhängig von der Lage und Größe der Läsionen

kommt es klinisch zu u. a. Krämpfen bis hin zu epileptischen Anfällen, Lähmungen der Gliedmaßen, Ataxien und/oder Blindheit. Die Diagnose wird bei Wildtieren i. d. R. am toten Tier mittels histopathologischer Untersuchung gestellt. Der Erreger kann anhand morphologischer Merkmale oder mittels einer molekularbiologischen Untersuchung an frischen bzw. formalinfixierten und in Paraffin eingebetten Gewebeproben identifiziert werden (LARSON und GREVE 1983, HAMIR et al. 1999, KAZACOS 2001, EVANS 2002, ELENI et al. 2014, CANTILE und YOUSSEF 2016, DE LIBERATO et al. 2017, PASSANTINO et al. 2017).

Stellungnahme zum Eigenanteil an den Arbeiten zur Publikation

„Pathogen Screening for Possible Causes of Meningitis/Encephalitis in Wild Carnivores from Saxony-Anhalt“

Die Studie wurde von mir in enger Zusammenarbeit mit meinen Betreuern Herrn Prof. Dr. Martin Pfeffer und Frau Dr. Christin Ellenberger konzipiert. Bei der Probennahme erhielt ich Hilfe von meinen Kolleginnen und Kollegen am Landesamt für Verbraucherschutz. Die molekularbiologischen Untersuchungen wurden von mir in Absprache mit Frau Dr. Kerstin Albrecht geplant und von meinen Kolleginnen und Kollegen nach meinen Vorgaben technisch ausgeführt. Die Vorbereitung der Proben für die Extraktion und die Auswertung der Ergebnisse der molekularbiologischen Untersuchungen erfolgte eigenständig. Frau Dr. Annette Schliephake betreute die bakteriologischen Untersuchungen und stellte mir die Ergebnisse zur Verfügung. Die histopathologischen Untersuchungen wurden nach Anleitung durch Frau Dr. Christin Ellenberger eigenverantwortlich durchgeführt. Für die statistischen Auswertungen der Ergebnisse erhielt ich eine Einweisung von Herrn Robert Valerio House. Die eigentlichen Auswertungen dazu wurden in eigener Verantwortung durchgeführt. Der Entwurf des Manuskripts wurde eigenständig verfasst, die entsprechende Literaturrecherche selbstständig durchgeführt. Anmerkungen von Herrn Prof. Dr. Martin Pfeffer, Frau Dr. Christin Ellenberger und Frau Anja Heinrich, Ph.D. waren bei der Überarbeitung des Manuskripts hilfreich.

Das zur Publikation gehörende Supplement befindet sich im Anhang.



Pathogen Screening for Possible Causes of Meningitis/Encephalitis in Wild Carnivores From Saxony-Anhalt

Jennifer Höche^{1*}, Robert Valerio House¹, Anja Heinrich¹, Annette Schliephake¹, Kerstin Albrecht¹, Martin Pfeffer² and Christin Ellenberger¹

¹ Department of Veterinary Medicine, State Office for Consumer Protection Saxony-Anhalt, Stendal, Germany, ² Centre of Veterinary Public Health, Institute of Animal Hygiene and Veterinary Public Health, University of Leipzig, Leipzig, Germany

OPEN ACCESS

Edited by:

Ferran Jori,
UMR ASTRE-CIRAD, France

Reviewed by:

Ingo Gerhauser,
University of Veterinary Medicine
Hannover, Germany
Nicolai G. W. Denzin,
Friedrich Loeffler Institute, Germany

*Correspondence:

Jennifer Höche
jennifer.hoeche@sachsen-anhalt.de

Specialty section:

This article was submitted to
Zoological Medicine,
a section of the journal
Frontiers in Veterinary Science

Received: 30 November 2021

Accepted: 27 January 2022

Published: 07 April 2022

Citation:

Höche J, House RV, Heinrich A, Schliephake A, Albrecht K, Pfeffer M and Ellenberger C (2022) Pathogen Screening for Possible Causes of Meningitis/Encephalitis in Wild Carnivores From Saxony-Anhalt. *Front. Vet. Sci.* 9:826355. doi: 10.3389/fvets.2022.826355

Inflammation in meninges and/or brain is regularly noticed in red foxes and other wild carnivores during rabies control programs. Despite negative rabies virus (RABV) results, the etiologies of these cases remain unknown. Thus, the aim of this study was to provide an overview of the occurrence of pathogens that may cause diseases in the brains of wild carnivores and pose a risk to humans and other animals. In addition to RABV and canine distemper virus (CDV), a variety of pathogens, including members of *Flaviviridae*, *Bornaviridae*, *Herpesviridae*, *Circoviridae*, as well as bacteria and parasites can also cause brain lesions. In 2016 and 2017, brain samples of 1,124 wild carnivores were examined by direct fluorescent antibody test for RABV as well as (reverse-transcriptase) quantitative polymerase chain reaction (PCR) for the presence of CDV as part of a monitoring program in Saxony-Anhalt, Germany. Here, we applied similar methods to specifically detect suid herpesvirus 1 (SuHV-1), West Nile virus (WNV), Borna disease virus 1 (BoDV-1), canid alphaherpesvirus 1 (CaHV-1), canine parvovirus type 2 (CPV-2), fox circovirus (FoxCV), and *Neospora caninum* (*N. caninum*). Further, bacteriological examination for the existence of *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) and immunohistochemistry of selected cases to detect *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) antigen were performed. Of all pathogens studied, CDV was found most frequently (31.05%), followed by FoxCV (6.80%), CPV-2 (6.41%), *T. gondii* (4/15; 26.67%), nematode larvae (1.51%), *L. monocytogenes* (0.3%), and various other bacterial pathogens (1.42%). In 68 of these cases (6.05%), multiple pathogen combinations were present simultaneously. However, RABV, WNV, BoDV-1, SuHV-1, CaHV-1, and *N. caninum* were not detected. The majority of the histopathological changes in 440 animals were inflammation (320/440; 72.73%), predominantly non-suppurative in character (280/320; 87.50%), and in many cases in combination with gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, and/or vacuolization/demyelination, or in single cases with malacia. Thus, it could be shown that wild carnivores in Saxony-Anhalt are carriers mainly for CDV and sometimes also for other, partly zoonotic pathogens. Therefore, the existing monitoring program should be expanded to assess the spill-over risk from wild carnivores to humans and other animals and to demonstrate the role of wild carnivores in the epidemiology of these zoonotic pathogens.

Keywords: canine distemper virus (CDV), canine parvovirus (CPV-2), fox circovirus, red fox (*Vulpes vulpes*), meningoencephalitis, zoonosis, wildlife, viral infection

1. INTRODUCTION

Inflammatory processes in the brain are mainly triggered by a variety of infectious agents. Known viruses in carnivores, in addition to rabies virus (RABV) (family *Rhabdoviridae*) (1) and canine distemper virus (CDV) (family *Paramyxoviridae*) (2, 3), include members of the families of *Flaviviridae* (4), *Herpesviridae* (5, 6), *Bornaviridae* (7, 8), *Parvoviridae* (9), and *Circoviridae* (10). Non-viral infectious agents that can also cause inflammations in the brain are for instance *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*) (11–13), *T. gondii* (14), and *N. caninum* (15). This portfolio is not exhaustive and depends on the geographical region and the carnivore fauna present. For Germany, as for many other countries, nowadays, this is not a fixed status quo, rather a dynamic process with invasive species intruding, e.g., raccoons (*Procyon lotor*) from North America or raccoon dogs (*Nyctereutes procyonoides*) more recently from Asia. A change in the carnivore fauna necessarily goes along with a change of endo- and ecto-parasites and the spectrum of bacterial and viral diseases associated with the “new” species becoming endemic (16, 17). However, besides monitoring programs targeting the status “free of terrestrial rabies” according to the German legislation (18), wild carnivores are not monitored for any etiological pathogen causing encephalitis or meningitis, whether zoonotic or not.

Our first objective was to judge the potential impact of invasive species, as raccoons, in particular, outnumber the ubiquitous red fox (*Vulpes vulpes*) in certain regions of Germany, including Saxony-Anhalt. In the period 2015–2017 alone, about 19,500 red foxes and 26,100 raccoons were shot per year in Saxony-Anhalt (19). Thus, these two carnivore species also represent the majority of animals sent in for rabies-testing. Other submitted animals are usually a few individual animals, such as raccoon dogs, martens of different species, and badgers (*Meles meles*). Many of the animals listed above live in close proximity to humans, making them a potential risk factor for transmission of zoonotic or emerging diseases (20–22).

The second motivation for our study stems from the histopathological findings acquired during the routine rabies testing every year (18). In 2015, histopathological examinations of brain samples revealed inflammatory processes in the meninges and/or brain in about 10% of the animals. While RABV was never detected, in two-third of the cases in 2015 these inflammatory processes could not be etiologically explained. In the case of meningitis and/or encephalitis, the monitoring program in Saxony-Anhalt only involves virus isolation in the cell culture for RABV and molecular biological examination for CDV (23). Other possible etiologies are not further considered. Therefore, we wanted to investigate which etiologies could cause the inflammatory processes in the central nervous system in all animals with meningitis and/or encephalitis, especially if RABV and CDV could not be detected. In Saxony-Anhalt little is known about the occurrence and outcome of any encephalitis-causing pathogens in the population of wild carnivores. In addition, we wanted to identify especially pathogens that have a zoonotic potential and therefore can be a threat to humans, domestic and zoo animals, or the wildlife population. If specific diseases

occurred, an attempt was made to identify local epidemiological reservoirs of pathogens based on the distribution of diseases in the wildlife population studied. Potential transmission pathways and/or sources of infection should be considered and discussed on the basis of the results. This would help to protect persons (e.g., veterinarians, farmers, and hunters) who have regular contact with wild carnivores and, where appropriate, domestic and zoo animals. In case of occurrence of zoonotically important pathogens, a permanent integration of these pathogens into monitoring programs could be intended. Special emphasis was set on viral infections.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Study Area

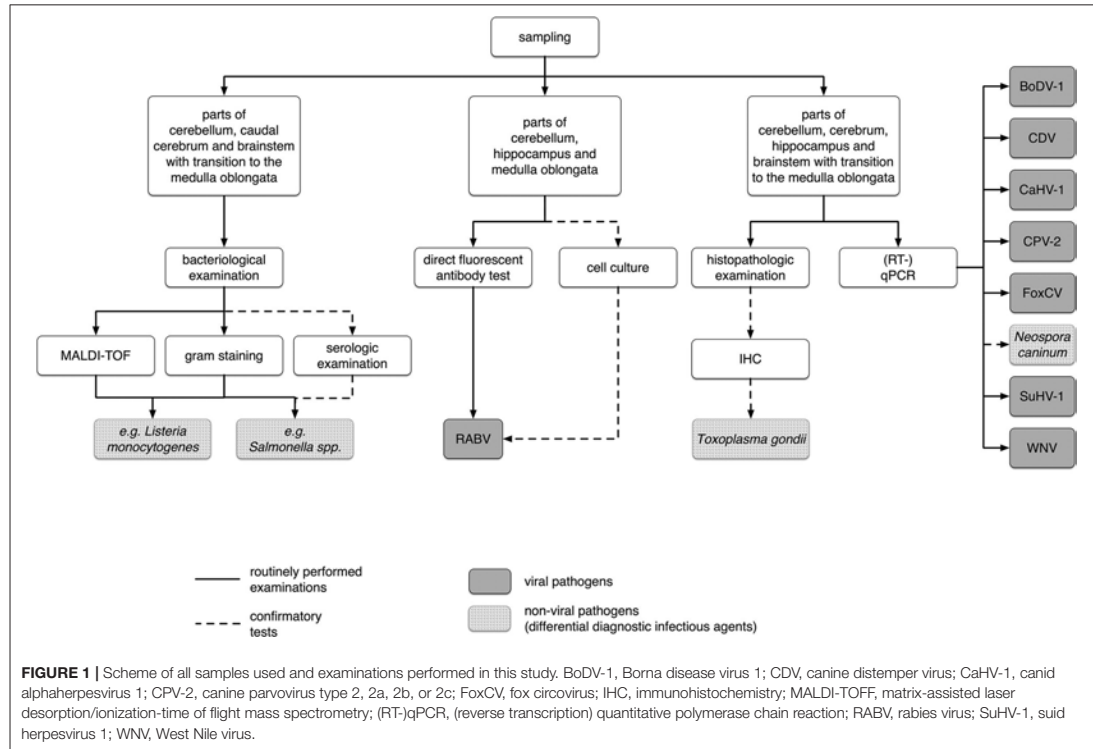
We conducted a cross-sectional study on the occurrence of meningitis and/or encephalitis in wild carnivores in Saxony-Anhalt, a federal state in the eastern part of Germany with an area of 20,451,74 km². The state consists of 14 administrative districts including 218 municipalities with about 2.2 million inhabitants (24).

2.2. Animals

In 2016 and 2017, 1,124 wild carnivores [860 red foxes, 204 raccoons, 34 raccoon dogs, 12 badgers, and 14 martens (11 stone martens (*Martes foina*) and three martens without further characterization)] were sent to the Department of Veterinary Medicine in the State Office for Consumer Protection Saxony-Anhalt for RABV testing. Animals were either found dead or shot by hunters or rangers. No animals were killed just for the purpose of this study. The animals were usually sent in at a time-span not exceeding one week after detection or hunting and were dissected immediately. Species, gender, approximate dental age [juvenile <0.5 years and adult >0.5 years, according to Habermehl (25)], date of hunting or finding, locality, and, if indicated by the hunter, behavior of each animal were recorded. Abnormal behavior was defined if the senders reported lack of shyness, lack of escape reflex, staggering gaits, or if animals have bitten people or pets. Data can be found in **Supplementary Table S1** and a scheme of all examinations performed is given in **Figure 1**.

2.3. Direct Fluorescent Antibody Test for Detection of Rabies Virus

For detection of RABV, impression smears of the cerebellum, hippocampus, and medulla oblongata were examined in a direct fluorescent antibody test as stated in the German official methods collection (26). A monoclonal anti-rabies FITC-labeled conjugate (sifin diagnostics GmbH, Berlin, Germany) in a working dilution of 1:20 was used. As a positive control, we applied baby hamster kidney (BHK) 21 C13 cells (Collection of Cell Lines in Veterinary Medicine 194, Friedrich-Loeffler-Institute, Greifswald-Insel Riems, Germany) infected with laboratory RABV strain CVS-11 (Riems Virus Collection, VR 959, Friedrich-Loeffler-Institute, Greifswald-Insel Riems, Germany). Non-infected BHK 21 C13 cells served as a negative control.



2.4. Bacteriological Examination

Samples of the cerebellum, caudal cerebrum, and brain stem with a transition to medulla oblongata were freshly taken and cultured on blood agar with the addition of 5% sheep blood (Thermo Fisher Diagnostics GmbH Microbiology, Wesel, Germany). As selective culture media, we used Gassner and Brilliance Listeria Agar (Thermo Fisher Diagnostics GmbH Microbiology, Wesel, Germany). These agars were incubated for 48 h at 37 °C under aerobic conditions. Bacterial growth was controlled after 24 and 48 h. Additionally, microaerophilic incubation took place on blood agar with the addition of 5% sheep blood for 96 h at 37 °C and 12% CO₂. Here, bacterial growth was controlled after 96 h.

Plates were considered negative if no potentially pathogenic bacterial colonies were present. Otherwise, potentially pathogenic bacteria were subcultured on agar plates for further examinations.

To determine the bacterial species, gram-staining according to standard procedures followed (27). Additionally, matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF) analysis was conducted using IVD MALDI Biotyper 2.3 (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Germany) with direct transfer method following instructions in manufacturer's user manual.

In case of occurrence of suspicious colonies of *Salmonella* spp., we performed a direct slide agglutination test according to standard procedures for further characterization (28). Here, the results were confirmed and strains were further subtyped by the National Reference Laboratory for the Analysis and Testing of Zoonoses (*Salmonella*) in the Federal Institute for Risk Assessment (BfR) Berlin.

2.5. Histopathological Examination

For histopathological examination, samples from the cerebellum, cerebrum, hippocampus, and brain stem with the transition to the medulla oblongata were fixed in 10% formalin. Next, the fixed samples were embedded in paraffin (Medit GmbH, Burgdorf, Germany) according to standard procedures using an automatic tissue embedder (Medit GmbH, Burgdorf, Germany). Subsequently, 2–4 μm thick paraffin sections were stained with haemalaun and eosin (HE) following a standard protocol (29).

Light microscopic examinations were performed using an Olympus CX21FS2 microscope (OLYMPUS EUROPA SE & CO. KG, Hamburg, Germany), and the histopathological findings were documented for each animal according to a uniform evaluation scheme developed for this study (Supplementary Figure S1). Exceptions were made with animals with acute craniocerebral trauma in which parts of

the brain were unusable for histopathological examination due to severe tissue destruction ($n = 98$). In these cases, only the histopathologically evaluable brain areas were included in the light microscopic examination.

In principle, a distinction was made between reactive and degenerative changes. In addition, the occurrence of viral inclusion bodies (intranuclear (cowdry A or B type) and/or intracytoplasmic localizations) was recorded.

The reactive changes included inflammation in the leptomeninges and in the brain, gliosis, satellitosis, neuronophagia, and neuronal necrosis which we defined according to Baumgärtner (30), Zachary (31), Baumgärtner and Schmidt (32), and Wohlsein et al. (33). Vacuolization of the neuropil, demyelination, and malacia were summarized as degenerative changes (30–35).

Some animals showed postmortem artifacts (autolysis, putrefaction) and/or were in a deep-frozen state ($n = 240$). Due to these artifacts, degenerative changes were not assessed (36–38). Since the *vacuolization* (occurrence of optically empty (hollow) spaces) in the HE-stained section could be the result of edema, demyelination, or both processes, the terms were used together descriptively.

Furthermore, by using HE-stain only, a differentiation of the single cells (macro-, microglia, macrophages) involved in the processes mentioned above was not possible. Therefore, the terms activated microglial cells and macrophages are used synonymously.

Regarding inflammation, we distinguished suppurative, non-suppurative, granulomatous, and eosinophilic forms (30). Coexisting inflammatory forms were defined as mixed. Additionally, the distribution pattern was also considered. The inflammation was graded according to the criteria listed in **Supplementary Table S2**. The indicated cell numbers refer to a High Power Field (HPF = one visual field at X400 magnification).

2.6. Immunohistochemistry for Detection of *Toxoplasma gondii* Antigen

In selected cases ($n = 15$), immunohistochemistry (IHC) for detection of *T. gondii* antigen was performed. Thus, animals with typical inflammatory patterns or the occurrence of suspicious parasitic structures in the brain in the HE-stained sections were further examined, and the peroxidase antiperoxidase (PAP) method was used. For this purpose, the sections made by the paraffin-blocked tissues were mounted on Superfrost Ultra Plus slides (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, USA). Subsequently, the sections were dewaxed in grading alcohol series followed by pretreatment with heat-induced epitope retrieval-Tris EDTA buffer (Zytomed Systems GmbH, Berlin, Germany). As primary antibody, we used rabbit-anti *T. gondii* antibody (Zytomed Systems GmbH, Berlin, Germany) in a dilution of 1:100. The incubation time for this step was 1 h at room temperature followed by incubation with a PAP complex according to recommendations in ZytoChem-Plus HRP Polymer-Kit description (Zytomed Systems GmbH, Berlin, Germany) for 30 min at room temperature. After signal detection with a freshly prepared solution of 300 μ l of 3,3'-diaminobenzidinetetrahydrochloride (DAB Substrate Kit, Zytomed Systems GmbH, Berlin, Germany) for 15 min at

room temperature, the sections were counterstained with Mayers' Haemalaun solution (Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe, Germany), finally dehydrated and mounted with Thermo Scientific™ Richard-Allan Scientific™ Cytoseal™ XYL mounting media (Thermo Fisher Scientific Inc., Kalamazoo, MI, USA). Sections were rinsed thoroughly with Tris-buffered saline between each step.

As a positive control, liver and spleen sections from a cat naturally infected with *T. gondii* were used. Positive reaction products were obtained as strong brown and fine-granular (parasitic stages) or homogeneously membranous (wall of parasitic cysts) structures. These reactions were not detected in the negative controls. Two distinct negative controls were included in the study. The first one was the positive control section from the infected cat and the second one was the test material. Both were treated like the positive control but without using the primary antibody. None of the negative controls showed any brown reaction products.

2.7. Molecular Methods

2.7.1. Preparation of Sample Material

Approximately pea-sized pieces of the cerebellum, cerebrum, hippocampus, and brain stem with a transition to medulla oblongata were pooled and homogenized in phosphate-buffered salt solution (Biochrom GmbH, Berlin, Germany) with the addition of 1% Gentamycin Sulfate (Merck Chemicals GmbH, Darmstadt, Germany) in PrioGENIZER™ Homogenization Device (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, USA) for molecular detection of suid herpesvirus 1 (SuHV-1), West Nile virus (WNV), Borna disease virus 1 (BoDV-1), CDV, canid alphaherpesvirus 1 (CaHV-1), canine parvovirus type 2, 2a, 2b, or 2c (CPV-2), without differentiating the antigenic variants, fox circovirus (FoxCV), a member of species *Canine circovirus*, and *N. caninum*. Until examination, material was frozen at -80°C .

2.7.2. Nucleic Acid Extraction

For parallel RNA- and DNA-extraction, 100 μ l of homogenate was purified using KingFisher™ Flex purification system (Thermo Fisher Scientific Inc., Vantaa, Finland) in combination with MagMAX CORE Nucleic Acid Purification Kit (Life Technologies Corporation, Austin, TX, USA) according to Digestion Workflow in the manufacturer's instructions. The correct nucleic acid extraction and the lack of inhibition were confirmed by detection of the beta-actin gene in a qPCR according to Wernike et al. (39).

2.7.3. Nucleic Acid Amplification

For amplification of DNA from SuHV-1, CaHV-1, CPV-2, FoxCV, and *N. caninum*, QuantiTect® Multiplex PCR NoROX Kit (Qiagen, Hilden, Germany), and for amplification of RNA from WNV, BoDV-1, and CDV QuantiFast® Pathogen RT-PCR + IC Kit (Qiagen, Hilden, Germany) were used according to the manufacturer's instructions. Detailed (RT-)qPCR conditions for each pathogen are listed in **Supplementary Table S3**. All (RT-)qPCR reactions were run on AriaMx Real-time PCR Systems (Agilent Technologies, Santa Clara, USA). Samples were considered positive if the cycle threshold was less than

or equal to 40. Results considered positive were repeated individually using a new sample from the individual animal for confirmation. In the following, these positive samples are referred to as *infection* as described in Pschyrembel (40) even if there was no histomorphological correlate in the examined brain sections. Positive controls included material from infected cell cultures (BoDV-1 and WNV, kindly provided by colleagues from the Friedrich-Loeffler-Institute, Germany; CaHV-1 and CPV-2, kindly provided by colleagues from the University of Leipzig, Germany) or organ samples from naturally infected animals (FoxCV, kindly provided by colleagues Department of Virology, Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands Virology Department of the Netherlands as well as the Virology Department of the Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e Molise (IZSAM), Teramo, Italy; CDV, SuHV-1, and *N. caninum*, own sample material whose validity was confirmed by other laboratories). Two individually confirmed negative brain samples and RNase-free water were used as no template control in each individual (RT-)qPCR run.

2.8. Statistical Analysis

The 95% confidence intervals (CIs) for determination of the apparent prevalence were calculated with the formula according to Clopper-Pearson using package Statsmodels in Python (41). Chi-squared test with Yates' correction for continuity was performed using package SciPy in Python (42) for testing independency of prevalence and age, gender or season. A *p*-value of < 0.05 was chosen as threshold for statistical significance. Maps for prevalence in administrative districts and independent cities were created using material from <http://opendatalab.de/projects/geojson-utilities/> (accessed on 2022/01/12).

3. RESULTS

3.1. Animal Data

In 2016 and 2017, 1,124 animals were sent to our department. Of these, 1,044 animals (92.88%) were adults and 80 juveniles (7.12%), 644 were male (57.30%) and 480 were female (42.70%), 1006 (89.50%) were shot and 97 (8.63%) were found dead or were killed in an accident. For 21 animals (1.87%), the senders did not provide details of the cause of death. There was information on behavior for 136 animals (12.10%). Abnormal behavior was reported for 121 (88.97%) of these animals. The remaining 15 individuals showed normal behavior (15/136; 11.03%). The interested reader will find a summary of behavioral data in context with the pathogens detected in **Supplementary Section 1**. Animals were sent in from every administrative district of Saxony-Anhalt. Due to hunting season, we received about two-third of the animals in the autumn and winter months [365/1,124 in autumn (32.47%) and 373/1,124 in winter (33.19%)]. For details of the individual animals, please refer to **Supplementary Table S1**.

3.2. Histopathological Results

Histopathological changes were observed independently of pathogen detection in 440 of the 1,124 animals (39.15%). Among

these, 320 (72.73%) showed an inflammation with or without various combinations of gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, vacuolization/demyelination, and/or in rare cases with malacia.

Inflammatory processes were mainly non-suppurative in character (280/320; 87.50%; **Figures 2A,B**). Furthermore, we found granulomatous (22/320; 6.88%, **Figures 2C-E**), suppurative (1/320; 0.31%; **Figure 2F**), eosinophilic (1/320; 0.31%) inflammation, and mixed (16/320; 5.00%; **Figure 2G**) forms.

In the remaining 120 animals (27.27%), we observed gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, and/or vacuolization/demyelination (**Figure 2H**) either as single reactions or in a wide range of different combinations. These are described for the respective pathogen in the following chapters and findings of positive animals are listed in **Tables 1–3**. All histopathological findings for each animal are found in **Supplementary Table S1**.

3.3. Pathogens and Corresponding Findings

We detected CDV, CPV-2, and FoxCV alone, in various combinations together or with other non-viral infectious agents. In none of the animals we could find RABV, SuHV-1, WNV, BoDV-1, CaHV-1 or *N. caninum*. Bacterial species were present in the brains of 20 animals, and *T. gondii* antigen (**Figure 2D**) was found in four animals. In the following, the results for the individual pathogens are described in more detail.

In general, the majority of animals with viral infections showed non-suppurative inflammation. However, occasionally granulomatous inflammation or mixed forms were noted. In approximately half of the cases with viral detection, inflammatory changes were associated with gliosis alone or in various combinations with satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, and/or vacuolization/demyelination. Malacia occurred solely in three cases when CDV was detected (**Figure 2H**). In individual animals, different combinations of gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, and/or vacuolization/demyelination without inflammation were observed. A detailed listing of histopathological findings in virus-positive animals is provided in **Table 1** and **Supplementary Figures S2A–C**.

3.3.1. Canine Distemper Virus

In total, CDV was found in 349 animals. The overall prevalence was 31.05% (349/1,124). Thus, CDV was the most frequently detected pathogen in all animal species, except in martens (**Figure 3A**). Species-independent prevalence in adults (338/1044; 32.38%) was significantly higher than in juveniles (11/80; 13.75%; $\chi^2 = 11.19$; $p = 0.0008$; **Figure 3B**). There was no statistical significant difference between males (187/644; 29.04%) and females (162/480; 33.75%) neither across ($\chi^2 = 2.64$; $p = 0.1044$) nor within each species (**Figure 3C**). Independent of species, the prevalence of CDV in spring (80/175; 45.71%) and winter (157/373; 42.09%) was significantly higher ($\chi^2 = 76.78$; $p < 0.0001$) than in summer (34/211; 16.11%) and autumn (78/365; 21.37%; **Figure 4A**). The same was observed within each individual species, but only for red foxes and

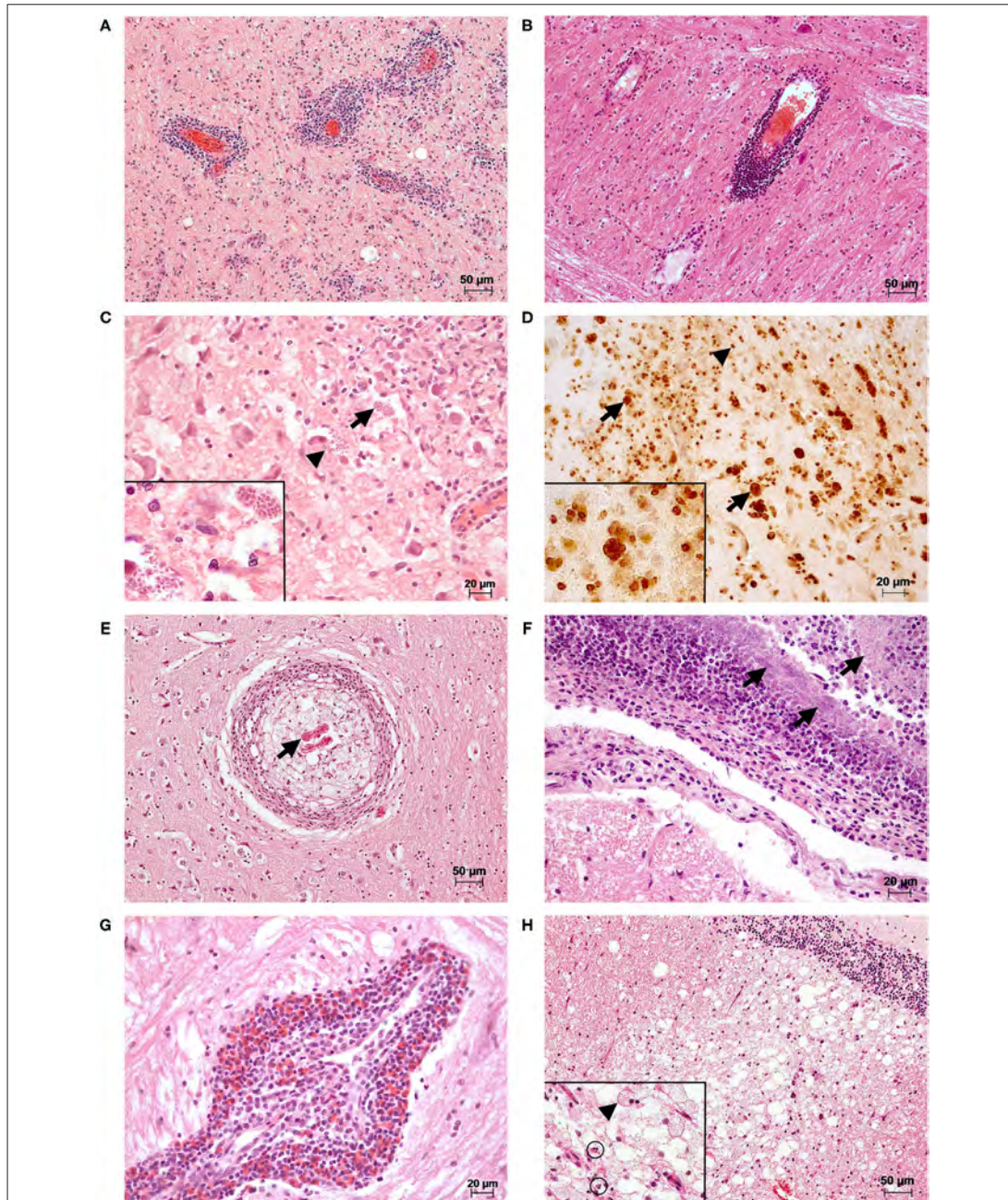


FIGURE 2 | Histopathological changes observed in the brains of selected cases. **(A)** A marked multifocal, mainly perivascular lymphoplasmacellular meningoencephalitis was present in the brain stem of a female adult red fox with detection of CDV (RT-qPCR; Lab-ID: 17410254906). Changes were observed in all examined localizations of the brain (meninges not shown). HE **(B)** There is a marked multifocal perivascular lymphocytic encephalitis in the brain stem of a male adult (Continued)

FIGURE 2 | red fox with CDV (RT-qPCR; Lab-ID: 16410421068). The animal also showed lymphoplasma-cellular meningitis and gliosis in the cerebrum and brain stem (data not shown). HE **(C)** A marked multifocal granulomatous encephalitis was seen in the brain stem of a male adult red fox with abnormal behavior with detection of CDV (RT-qPCR) and *T. gondii* antigen (IHC; Lab-ID: 17410039063). In the brain tissue, there are intralésional protozoal cysts (arrows) and free parasitic development stages (arrowheads). Inset: higher magnification of parasites. HE **(D)** Immunohistochemical detection of *T. gondii* antigen of section **(C)**. Positive reaction products were obtained as strong brown and fine-granular (parasitic stages, arrowheads) or homogeneous membranous (wall of parasitic cysts, arrows) structures. Inset: higher magnification of positive parasitic structures. IHC **(E)** Nematode larvae (arrow) are located in the center of a marked focal granulomatous encephalitis found in a section of the cerebrum of a male adult red fox (Lab-ID: 17410444086). HE **(F)** In the brain stem of a male adult red fox infected with *Streptococcus canis* (Lab-ID: 17410316653), a marked suppurative meningitis with intralésional detection of myriads of coccoid bacteria (arrows) could be observed. Lesions were also found in the cerebrum and hippocampus, in both the brain tissue and meninges (data not shown). HE **(G)** A marked focal eosinophilic and perivascular dominated encephalitis was observed in the brain stem of a female adult raccoon with detection of CDV and CPV-2 [(RT)-qPCR; Lab-ID: 17410189710]. The eosinophilic inflammation is part of a mixed form together with plasma cells and lymphocytes. Additionally, other reactive changes such as gliosis, satellitosis, and neuronophagia were present in all examined localizations (data not shown). HE **(H)** A male adult red fox with detection of CDV (RT-qPCR; Lab-ID: 17410137421) showed marked vacuolization/demyelination and malacia in the white matter of the cerebellum. In all examined brain areas, there was additionally moderate multifocal lymphoplasma-cellular encephalitis (data not shown). Inset: higher magnification of malacia with gitter cell (arrowhead) and single cell necrosis (circles) HE.

raccoons, there were significant differences between seasons ($\chi^2 = 62.44$; $p < 0.0001$ or $\chi^2 = 10.37$; $p = 0.0157$, respectively). CDV was found in animals from all administrative districts with higher prevalences in the middle and south (**Figure 5A**).

Histopathological changes were noted in 205 of the 349 CDV-positive animals (58.74%). None of these animals had inclusion bodies in the brain. In the remaining 144 animals (41.26%), no pathomorphological changes were obvious.

3.3.2. Canine Parvovirus Type 2

Altogether, CPV-2 and its antigenic variants were detected in 72 animals. The overall prevalence was 6.41% (**Figure 3A**) with the highest value in raccoons (18/204; 13.73%; **Figure 3A**). Neither between adults (70/1044; 6.70%) and juveniles (2/80; 2.5%; $\chi^2 = 1.55$; $p = 0.2137$; **Figure 3B**) nor between males (43/644; 6.68%) and females (29/480; 6.04%; $\chi^2 = 0.09$; $p = 0.7587$; **Figure 3C**) there was a difference in prevalence of CPV-2 across species. The nucleic acid of CPV-2 was found only in adult animals, except in red foxes, where young animals were also affected. Prevalence was the highest in autumn (38/365; 10.41%, **Figure 4B**) independent of species. Similar results were seen in red foxes and raccoons if examined individually. In raccoon dogs and badgers, CPV-2 could only be detected in winter and in martens, only in summer. Here, due to the small number of animals, no significance test was performed. Low prevalences of CPV-2 were evident in affected administrative districts (**Figure 5B**).

Histopathological findings occurred in 23 of the 72 CPV-2-positive animals (31.94%). In total, 49 animals (68.06%) had no pathomorphologically recognizable changes.

3.3.3. Fox Circovirus

Fox circovirus was found in total in 77 animals with an overall prevalence of 6.80% (**Figure 3A**). The highest prevalence value was obtained in raccoon dogs (4/34; 11.76%; **Figure 3A**). Neither across species nor within each species there was a statistically significant difference in prevalence between adults (72/1044; 6.90%) and juveniles (5/80; 6.25%; $\chi^2 = 0.00$; $p = 0.9928$; **Figure 3B**). Among species, FoxCV could only be found in juvenile red foxes (**Figure 3B**). There were no differences ($\chi^2 = 0.11$; $p = 0.7414$) between prevalences in males (46/644; 7.14%)

and females (31/480; 6.46%; **Figure 3C**) independent of species. Prevalence was the highest in autumn (33/365; 9.04%; **Figure 4C**) across species. In contrast, the prevalence of FoxCV in red foxes was the highest in summer (14/130; 10.77%; **Figure 4C**) and in raccoon dogs and badgers, in winter (2/9; 22.22% and 1/3; 33.33%, respectively; **Figure 4C**). Differences were not significant ($\chi^2 = 4.65$; $p = 0.1992$) except in red foxes between summer and winter ($\chi^2 = 4.02$; $p = 0.0449$). The prevalence of FoxCV in administrative districts was low (**Figure 5C**).

Histopathological changes were seen in 42 animals (54.55%) and absent in the remaining 35 individuals (45.45%).

3.3.4. Bacteria

Bacterial pathogens of different species were isolated from the brains of 20 animals (1.78%; for more details, see **Table 4**): *Streptococcus canis* (*S. canis*) (6/20; 30.00%), *L. monocytogenes* (4/20; 20.00%), non-hemolytic *Escherichia coli* (*E. coli*) (3/20; 15.00%), *Salmonella enterica* (*S. enterica*) subsp. *enterica* (2/20; 10.00%), beta-hemolytic *E. coli* (1/20; 5.00%), *Pasteurella canis* (*P. canis*) (1/20; 5.00%), *S. enterica* subsp. *diarizonae* (1/20; 5.00%), *S. enterica* subsp. *enterica* ser. Enteritidis (1/20; 5.00%), and *Yersinia enterocolitica* (*Y. enterocolitica*) (1/20; 5.00%).

All animals were adults. Seven individuals were females (35.00%) and 13 were males (65.00%). They originated from almost all administrative districts (**Supplementary Table S1**).

A suppurative meningoencephalitis indicating bacterial infection (13) was found in a red fox with *S. canis* (**Figure 2F**). All others either showed no histopathological changes (9/20; 45.00%) or changes suggestive of the concomitant presence of viral pathogens (9/20; 45.00%; **Table 3**).

3.3.5. Parasites

Fifteen animals were investigated by IHC. *T. gondii* antigen (**Figure 2D**) was found in four red foxes (4/15; 26.67%). Three were adults and one juvenile. Two were males and two females. Animals originated from three administrative districts. The antigen of *T. gondii* was always detected in combination with the nucleic acid of viruses (details in **Table 4** and chapter 3.4.3). *N. caninum* was excluded using PCR.

Nematode larvae were found alone ($n = 11$) or in combination with CDV and/or CPV-2 ($n = 6$) in the center of the granulomatous brain lesions (**Figure 2E**) of 17 adult animals

TABLE 1 | Histopathological findings in animals with canine distemper virus (CDV), canine parvovirus type 2 (CPV-2), or fox circovirus (FoxCV), irrespective of possible pathogen combinations.

	CDV		CPV-2		FoxCV	
	Positive animals (n)	in % (CI)	Positive animals (n)	in % (CI)	Positive animals (n)	in % (CI)
Total number with histopathological changes	205/349	58.74 (53.37–63.95)	23/72	31.94 (21.44–43.99)	42/77	54.55 (42.79–65.94)
Inflammation	161/205	78.54 (72.28–83.95)	18/23	78.26 (56.30–92.54)	30/42	71.43 (55.42–84.28)
Meningitis	63/161	39.13 (31.55–47.12)	9/18	50.00 (26.02–73.98)	13/30	43.33 (25.46–62.57)
Meningoencephalitis	60/161	37.27 (29.79–45.23)	4/18	22.22 (6.41–47.64)	11/30	36.67 (19.93–56.14)
Encephalitis	38/161	23.60 (17.28–30.93)	5/18	27.78 (9.69–53.48)	6/30	20.00 (7.71–38.57)
Inflammation character						
Non-suppurative	141/161	87.58 (81.47–92.24)	14/18	77.78 (52.36–93.59)	27/30	90.00 (73.47–97.89)
Granulomatous	13/161	8.07 (4.37–13.41)	3/18	16.67 (3.58–41.42)	1/30	3.33 (0.08–17.22)
Mixed	7/161	4.35 (1.77–8.75)	1/18	5.56 (0.14–27.29)	2/30	6.67 (0.82–22.07)
Degree of inflammation						
Minimal	49/161	30.43 (23.44–38.17)	3/18	16.67 (3.58–41.42)	11/30	36.67 (19.93–56.14)
Mild	88/161	54.66 (46.63–62.51)	13/18	72.22 (46.52–90.31)	14/30	46.67 (28.34–65.67)
Moderate	11/161	6.83 (3.46–11.90)				
Marked	13/161	8.07 (4.37–13.41)	2/18	11.11 (1.38–34.71)	5/30	16.67 (5.64–34.72)
Localization of inflammation						
Focal	18/161	11.18 (6.76–17.09)	5/18	27.78 (9.69–53.48)	3/30	10.00 (2.11–26.53)
Multifocal	143/161	88.82 (82.91–93.24)	13/18	72.22 (46.52–90.31)	27/30	90.00 (73.47–97.89)
Affected brain area *						
Cerebrum	137/161	85.09 (78.64–90.21)	14/18	77.78 (52.36–93.59)	24/30	80.00 (61.43–92.29)
Cerebellum	73/161	45.34 (37.49–53.37)	7/18	38.89 (17.30–64.25)	13/30	43.33 (25.46–62.57)
Hippocampus	25/161	15.53 (10.31–22.06)	3/18	16.67 (3.58–41.42)	5/30	16.67 (5.64–34.72)
Brain stem	65/161	40.37 (32.72–48.38)	6/18	33.33 (13.34–59.01)	12/30	40.00 (22.66–59.40)
Other reactive changes **	114/205	55.61 (48.53–62.53)	12/23	52.17 (30.59–73.18)	19/42	45.24 (29.85–61.33)
Gliosis	113/114	99.12 (95.21–99.98)	12/12	100.00 (73.54–100.00)	19/19	100.00 (82.35–100.00)
Satellitosis	39/114	34.21 (25.58–43.68)	3/12	25.00 (5.49–57.19)	5/19	26.32 (9.15–51.20)
Neuronophagia	17/114	14.91 (8.93–22.80)	1/12	8.33 (0.21–38.48)	4/19	21.05 (6.05–45.57)
Neuronal necrosis	10/114	8.77 (4.29–15.54)			3/19	15.79 (3.38–39.58)
Other reactive changes with inflammation **						
Gliosis	88/113	77.88 (69.10–85.14)	8/12	66.67 (34.89–90.08)	11/19	57.89 (33.50–79.75)
Satellitosis	28/39	71.79 (55.13–85.00)	2/3	66.67 (9.43–99.16)	2/5	40.00 (5.27–85.34)
Neuronophagia	11/17	64.71 (38.33–85.79)	1/1	100.00 (2.50–100.00)	1/4	25.00 (0.63–80.59)
Neuronal necrosis	6/10	60.00 (26.24–87.84)			1/3	33.33 (0.84–90.57)
Degenerative changes **	89/205	43.41 (36.53–50.50)	7/23	30.43 (13.21–52.92)	14/42	33.33 (19.57–49.55)
Vacuolization/demyelination	88/89	98.88 (93.90–99.97)	7/7	100.00 (59.04–100.00)	14/14	100.00 (76.84–100.00)
Malacia	3/89	3.37 (0.70–9.54)				
Degenerative changes with inflammation **						
Vacuolization/demyelination	59/88	67.05 (56.21–76.70)	5/7	71.43 (29.04–96.33)	7/14	50.00 (23.04–76.96)
Malacia	3/3	100.00 (29.24–100.00)				
Combination of other reactive and degenerative changes	44/205	21.46 (16.05–27.72)	3/23	13.04 (2.78–33.59)	7/42	16.67 (6.97–31.36)
With inflammation	34/44	77.27 (62.16–88.53)	2/3	66.67 (9.43–99.16)	4/7	57.14 (18.41–90.10)
Total number without histopathological changes	144/349	41.26 (36.05–46.63)	49/72	68.06 (56.01–78.56)	35/77	45.45 (34.06–57.21)

Number of affected animals (n), 95% confidence interval (CI), combinations of different affected brain areas possible (*), combinations of different findings possible (**).

TABLE 2 | Histopathological findings in animals with the various combinations of canine distemper virus (CDV), canine parvovirus type 2 (CPV-2), and/or fox circovirus (FoxCV).

	CDV/ FoxCV	CDV/ CPV-2	CPV-2/ FoxCV	CDV/CPV-2/ FoxCV
Total number with histopathological changes	16/26	6/12	6/7	1/1
Inflammation	13/16	6/6	4/6	1/1
Meningitis	6/13	3/6	3/4	
Meningoencephalitis	6/13	2/6		
Encephalitis	1/13	1/6	1/4	1/1
Inflammation character				
Non-suppurative	13/13	4/6	4/4	
Granulomatous		1/6		1/1
Mixed		1/6		
Degree of inflammation				
Minimal	5/13	1/6	1/4	
Mild	6/13	4/6	2/4	1/1
Marked	2/13	1/6	1/4	
Localization of inflammation				
Focal		2/6	1/4	
Multifocal	13/13	4/6	3/4	1/1
Affected brain area *				
Cerebrum	10/13	5/6	3/4	1/1
Cerebellum	8/13	2/6	2/4	
Hippocampus	1/13	1/6	1/4	1/1
Brain stem	6/13	3/6		1/1
Other reactive changes **	6/16	4/6	3/6	1/1
Gliosis	6/6	4/4	3/3	1/1
Satellitosis	2/6	1/4		
Neuronophagia	2/6	1/4		
Neuronal necrosis	1/6			
Other reactive changes with inflammation **				
Gliosis	4/6	4/4	1/3	1/1
Satellitosis	1/2	1/1		
Neuronophagia	1/2	1/1		
Neuronal necrosis	1/1			
Degenerative changes **	7/16	3/6		
Vacuolization/demyelination	7/7	3/3		
Degenerative changes with inflammation **				
Vacuolization/demyelination	5/7	3/3		
Combination of other reactive and degenerative changes	4/16	2/6		
With inflammation	3/4	2/2		
Total number without histopathological changes	10/26	6/12	1/7	

The numbers listed refer to affected animals.

Combinations of different affected brain areas possible (*), combinations of different findings possible (**).

(17/1,124; 1.51%). Of these, ten were males and seven were females. Most of the animals originated from the middle ($n = 5$) or south ($n = 11$) of Saxony-Anhalt (Supplementary Table S1).

All affected animals showed granulomatous inflammation, in two cases as mixed forms. Single animals with exclusive detection of nematode larvae showed additional neuronal necrosis ($n = 1$) or vacuolization/demyelination ($n = 3$). For histopathological findings of animals with concomitant virus detection, see chapter 3.4.3.

3.4. Combinations of Pathogens and Corresponding Findings

More than one pathogen was detected in 68 of the 1,124 animals (6.05%). An overview of all combinations found is given in Table 4. For the purposes of better understanding, viruses, bacteria, and parasites are described separately in the following.

3.4.1. Combinations of Viruses

Nucleic acids of more than one virus were evident in 46 adults (4.09%). The combination of CDV and FoxCV was found most frequently (26/46; 56.52%), followed by the combination of CDV and CPV-2 (12/46; 26.09%), and last of CPV-2 and FoxCV (7/46; 15.22%). The combination of all three viruses occurred in a red fox (1/46; 2.17%). Detailed histopathological findings are listed in Table 2 and diagnoses for each individual animal are given in Supplementary Table S1.

Of the 26 CDV- and FoxCV-positive animals, 13 exhibited inflammation (13/26; 50.00%). Three other (3/26; 11.54%) individuals showed gliosis, satellitosis, and neuronophagia ($n = 1$); vacuolization/demyelination ($n = 1$); and gliosis and vacuolization/demyelination ($n = 1$), respectively. In ten animals (10/26; 38.46%), we did not find histopathological changes.

The combination of CDV and CPV-2 was found in 12 individuals (12/46; 26.09%). In six of them (50.00%), inflammation was noted, usually combined with gliosis, satellitosis, neuronophagia, and/or vacuolization/demyelination. No histopathological changes were detected in the remaining six (50.00%).

In seven of the 46 animals (7/46; 15.22%), we detected CPV-2 and FoxCV. Six out of these (85.71%) exhibited histopathological changes. Inflammation was found in four of them, one had additional gliosis. Two animals showed only gliosis. The last one did not show any histopathological changes.

A red fox (1/46; 2.17%) was even carrier of three viruses (CDV, CPV-2, and FoxCV). Histopathological examination revealed encephalitis with gliosis.

3.4.2. Bacteria in Combination With Viruses

In eight of the 20 bacteriological positive animals (40.00%), we detected bacteria as single agents [*S. canis* ($n = 4$), non-hemolytic *E. coli* ($n = 3$), and *S. enterica* subsp. *diarizonae* ($n = 1$)]. The 12 other animals (60.00%) were additionally positive for CDV ($n = 9$), CDV and FoxCV ($n = 2$), or FoxCV ($n = 1$; Table 4 and Supplementary Table S1). All of these animals had no changes in the brain typical for a manifest bacterial infection (13). Histopathological findings are listed in Table 3.

Listeria monocytogenes ($n = 4$) was detected in combination with CDV in three red foxes and with CDV and FoxCV in one raccoon.

TABLE 3 | Histopathological findings in animals with the combinations of bacteria or parasites and canine distemper virus (CDV), canine parvovirus type 2 (CPV-2), and/or fox circovirus (FoxCV).

	Bacteria ^{a/}		Bacteria ^{b/}		Bacteria ^{c/} <i>T. gondii/</i>		<i>T. gondii/</i>		Nematode larvae/	
	CDV	CDV/FoxCV	FoxCV	CDV	CDV/FoxCV	CDV	CDV/FoxCV	CDV	CDV/CPV-2	
Total number with histopathological changes	7/9	2/2		2/2	2/2			5/5	1/1	
Inflammation	6/7	1/2		2/2	2/2			5/5	1/1	
Meningitis	3/6									
Meningoencephalitis	2/6	1/1			2/2					
Encephalitis	1/6			2/2				5/5	1/1	
Inflammation character										
Non-suppurative	6/6	1/1								
Granulomatous				2/2				5/5	1/1	
Mixed					2/2					
Degree of inflammation										
Minimal	3/6				1/2					
Mild	3/6			1/2	1/2			5/5	1/1	
Marked		1/1		1/2						
Localization of inflammation										
Focal	1/6							4/5	1/1	
Multifocal	5/6	1/1		2/2	2/2			1/5		
Affected brain area *										
Cerebrum	5/6	1/1		2/2	2/2			3/5	1/1	
Cerebellum	3/6			1/2	2/2			3/5		
Hippocampus				1/2	1/2					
Brain stem	1/6			2/2	1/2			1/5		
Other reactive changes *	4/7	2/2		2/2				2/5		
Gliosis	4/4	2/2		2/2				2/2		
Satellitosis		1/2		1/2						
Neuronophagia		1/2								
Neuronal necrosis		1/2								
Other reactive changes with inflammation **										
Gliosis	3/4	1/2		2/2				2/2		
Satellitosis				1/1						
Degenerative changes **	2/7				1/2			3/5	1/1	
Vacuolization/demyelination	2/2				1/1			3/3	1/1	
Degenerative changes with inflammation **										
Vacuolization/demyelination	1/2				1/1			3/3	1/1	
Combination of other reactive and degenerative changes	2/7							2/5		
With inflammation	1/2							2/2		
Total number without histopathological changes	2/9		1/1							

The numbers listed refer to affected animals.

Combinations of different affected brain areas possible (*), combinations of different findings possible (**), bacteria including *Listeria monocytogenes*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica*, *Salmonella enterica* subsp. *enterica* ser. *Enteritidis*, *Streptococcus canis*, beta-hemolytic *Escherichia coli* or *Pasteurella canis* (^a), bacteria including *L. monocytogenes* or *S. canis* (^b), bacteria including *Yersinia enterocolitica* (^c).

Both, *S. enterica* subsp. *enterica* (2/12; 16.67%) and *S. enterica* subsp. *enterica* ser. *Enteritidis* (1/12; 8.33%) were found in combination with CDV in red foxes.

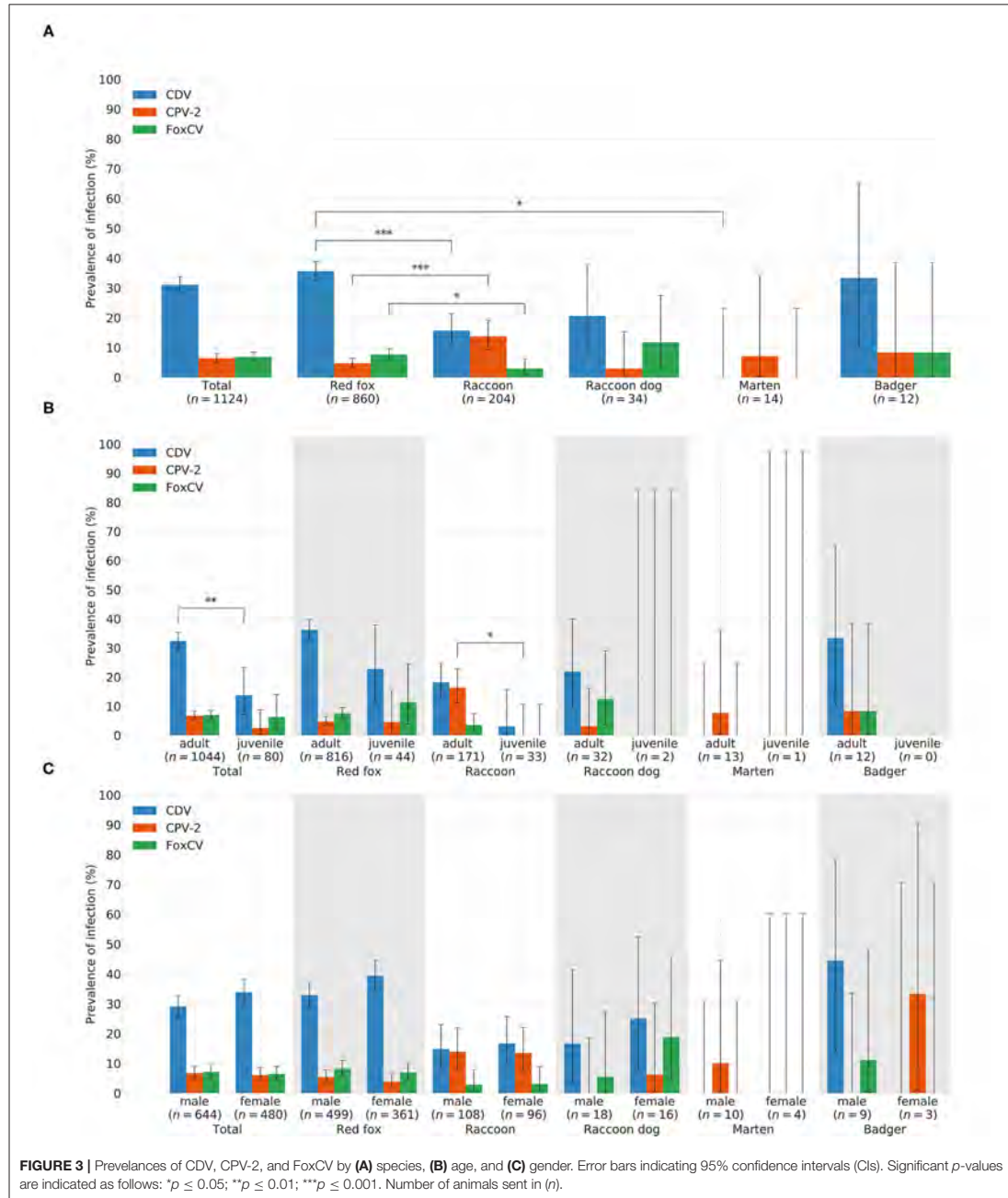
The two red foxes with *S. canis* had simultaneously either an infection with CDV (1/12; 8.33%) or with CDV and FoxCV (1/12; 8.33%).

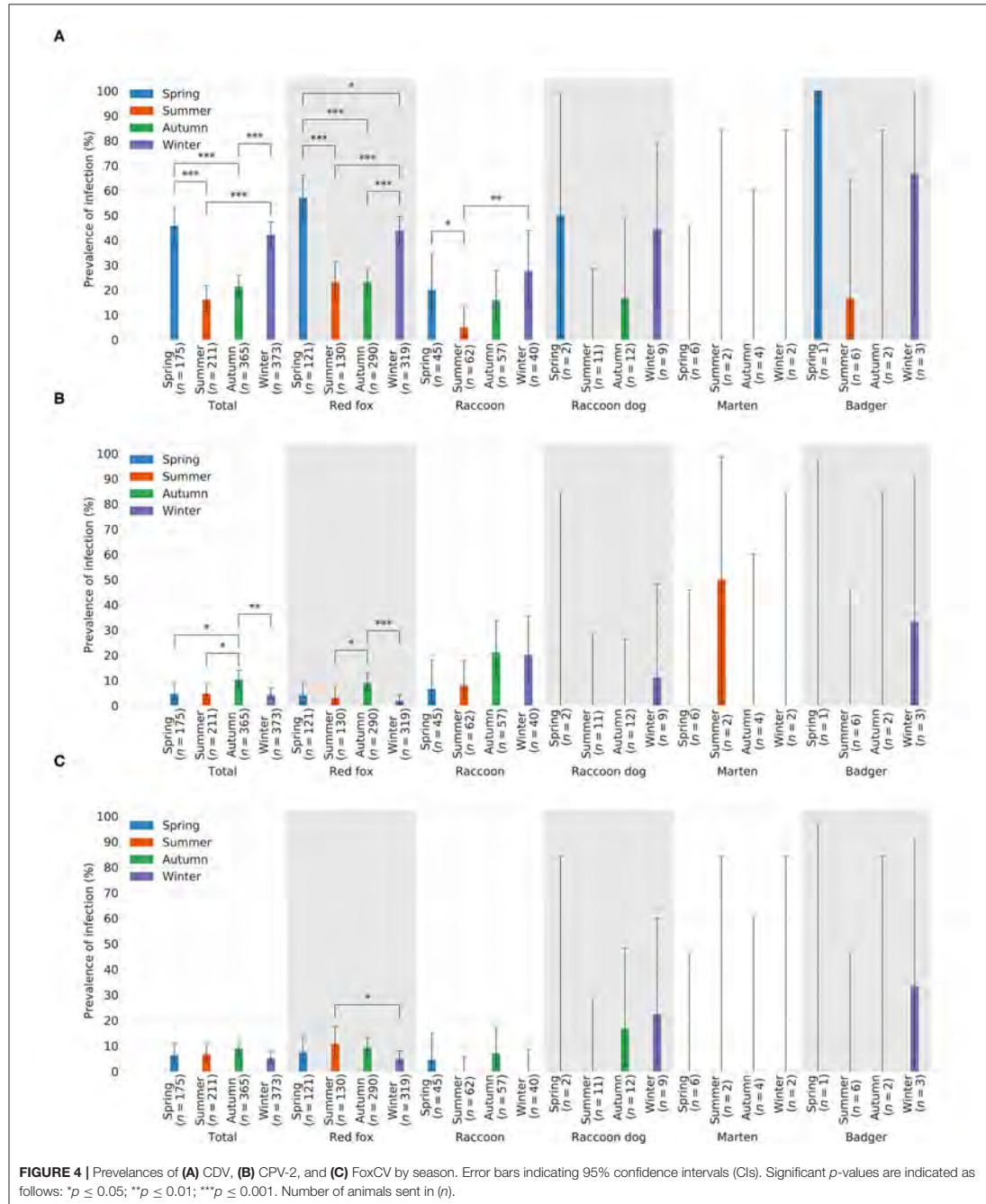
Beta-hemolytic *E. coli* and CDV (1/12; 8.33%) were present in only one raccoon dog.

Furthermore, a red fox was simultaneously infected with *P. canis* and CDV (1/12; 8.33%) and another with *Y. enterocolitica* and FoxCV (1/12; 8.33%).

3.4.3. Parasites in Combination With Viruses

All four red foxes with the presence of *T. gondii* antigen (Figure 2D) additionally were positively tested for the nucleic acid of at least one virus (Table 4). Two were positive for CDV,





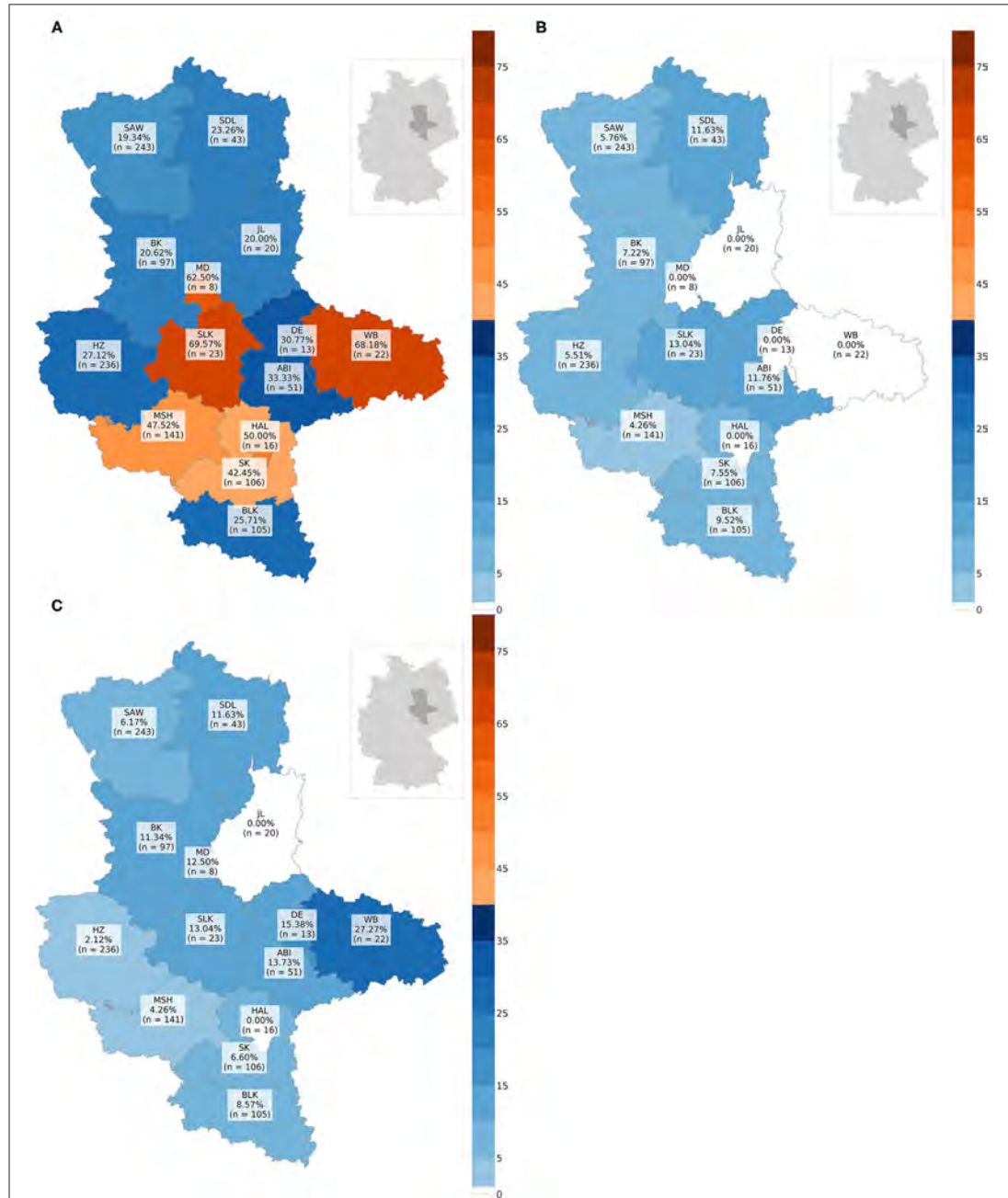


FIGURE 5 | Maps with prevalences in % of every administrative district: **(A)** prevalence of CDV, **(B)** prevalence of CPV-2, **(C)** prevalence of FoxCV. Number of animals sent in (n); ABI, Landkreis Anhalt-Bitterfeld; BK, Landkreis Boerde; BLK, Burgenlandkreis; DE, Dessau-Rosslau; HAL, Halle (Saale); HZ, Landkreis Harz; JL, Landkreis Jerichower-Land; MD, Magdeburg; MSH, Landkreis Mansfeld-Suedharz; SAW, Altmarkkreis Salzwedel; SDL, Landkreis Stendal; SK, Landkreis Saalekreis; SLK, Saalkreis; WB, Landkreis Wittenberg.

TABLE 4 | Animals with detected infectious pathogens including combinations of different pathogens.

Pathogen	Red Fox (n = 860)		Raccoon (n = 204)		Raccoon Dog (n = 34)		Marten (n = 14)		Badger (n = 12)		Total (n = 1,124)	
	Samples	in % (CI)	Samples	in % (CI)	Samples	in % (CI)	Samples	in % (CI)	Samples	in % (CI)	Samples	in % (CI)
CDV	257	29.88 (26.84–33.07)	24	11.76 (7.69–17.00)	5	14.71 (4.95–31.06)	0	0.00 (0.00–23.16)	3	25.00 (6.49–57.19)	289	25.71 (23.18–28.37)
CPV-2	24	2.79 (1.80–4.12)	24	11.76 (7.69–17.00)	1	2.94 (0.07–15.33)	1	7.14 (0.18–33.87)	1	8.33 (0.21–38.48)	51	4.54 (3.40–5.92)
FoxCV	32	3.72 (2.56–5.21)	3	1.47 (0.30–4.24)	3	8.82 (1.86–23.68)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	38	3.38 (2.40–4.61)
Nonhemolytic <i>E. coli</i>	2	0.23 (0.03–0.84)	1	0.49 (0.01–2.70)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	3	0.27 (0.06–0.78)
<i>S. enterica</i> subsp. <i>diarizonae</i>	1	0.12 (0.00–0.65)	0	0.00 (0.00–1.79)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	1	0.09 (0.00–0.49)
<i>S. canis</i>	2	0.23 (0.03–0.84)	1	0.49 (0.01–2.70)	0	0.00 (0.00–10.28)	1	7.14 (0.18–33.87)	0	0.00 (0.00–26.46)	4	0.36 (0.10–0.91)
Larvae of nematodes	9	1.05 (0.48–1.98)	1	0.49 (0.01–2.70)	1	2.94 (0.07–15.33)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	11	0.98 (0.49–1.74)
Total single pathogen	327	38.02 (34.77–41.36)	54	26.47 (20.55–33.08)	10	29.41 (15.10–47.48)	2	14.29 (1.78–42.81)	4	33.33 (9.92–65.11)	397	35.32 (32.52–38.19)
CDV, CPV-2	8	0.93 (0.40–1.82)	4	1.96 (0.54–4.94)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	12	1.07 (0.55–1.86)
CDV, FoxCV	22	2.56 (1.61–3.85)	2	0.98 (0.12–3.50)	1	2.94 (0.07–15.33)	0	0.00 (0.00–23.16)	1	8.33 (0.21–38.48)	26	2.31 (1.52–3.37)
CPV-2, FoxCV	7	0.81 (0.33–1.67)	0	0.00 (0.00–1.79)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	7	0.62 (0.25–1.28)
CDV, beta-hemolytic <i>E. coli</i>	0	0.00 (0.00–0.43)	0	0.00 (0.00–1.79)	1	2.94 (0.07–15.33)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	1	0.09 (0.00–0.49)
CDV, <i>L. monocytogenes</i>	3	0.35 (0.07–1.02)	0	0.00 (0.00–1.79)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	3	0.27 (0.06–0.78)
CDV, <i>P. canis</i>	1	0.12 (0.00–0.65)	0	0.00 (0.00–1.79)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	1	0.09 (0.00–0.49)
CDV, <i>S. enterica</i> subsp. <i>enterica</i>	2	0.23 (0.03–0.84)	0	0.00 (0.00–1.79)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	2	0.18 (0.02–0.64)
CDV, <i>S. enterica</i> subsp. <i>enterica</i> ser. Enteritidis	1	0.12 (0.00–0.65)	0	0.00 (0.00–1.79)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	1	0.09 (0.00–0.49)
CDV, <i>S. canis</i>	1	0.12 (0.00–0.65)	0	0.00 (0.00–1.79)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	1	0.09 (0.00–0.49)
FoxCV, <i>Y. enterocolitica</i>	1	0.12 (0.00–0.65)	0	0.00 (0.00–1.79)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	1	0.09 (0.00–0.49)
CDV, <i>T. gondii</i>	2	0.23 (0.03–0.84)	0	0.00 (0.00–1.79)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	2	0.18 (0.02–0.64)
CDV, larvae of nematodes	4	0.47 (0.13–1.19)	1	0.49 (0.01–2.70)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	5	0.44 (0.14–1.04)
Total two pathogens	52	6.05 (4.55–7.85)	7	3.43 (1.39–6.94)	2	5.88 (0.72–19.68)	0	0.00 (0.00–23.16)	1	8.33 (0.21–38.48)	62	5.52 (4.25–7.02)
CDV, CPV-2, FoxCV	1	0.12 (0.00–0.65)	0	0.00 (0.00–1.79)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	1	0.09 (0.00–0.49)
CDV, FoxCV, <i>L. monocytogenes</i>	0	0.00 (0.00–0.43)	1	0.49 (0.01–2.70)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	1	0.09 (0.00–0.49)
CDV, FoxCV, <i>S. canis</i>	1	0.12 (0.00–0.65)	0	0.00 (0.00–1.79)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	1	0.09 (0.00–0.49)
CDV, FoxCV, <i>T. gondii</i>	2	0.23 (0.03–0.84)	0	0.00 (0.00–1.79)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	2	0.18 (0.02–0.64)
CDV, CPV-2, larvae of nematodes	1	0.12 (0.00–0.65)	0	0.00 (0.00–1.79)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	1	0.09 (0.00–0.49)
Total three pathogens	5	0.58 (0.19–1.35)	1	0.49 (0.01–2.70)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	6	0.53 (0.20–1.16)
Negative	476	55.35 (51.95–58.71)	142	69.61 (62.80–75.84)	22	64.71 (46.49–80.25)	12	85.71 (57.19–98.22)	7	58.33 (27.67–84.83)	659	58.63 (55.69–61.53)

Number of animals serot in (n), 95% confidence interval (CI).

TABLE 5 | Pathogen discovery correlated with main histopathological findings in each animal species.

Pathogen Main histopathological findings	Red Fox (n = 866)		Raccoon (n = 204)		Raccoon Dog (n = 34)		Martens (n = 14)		Badger (n = 12)		Total (n = 1,124)	
	Samples	in % (CI)	Samples	in % (CI)	Samples	in % (CI)	Samples	in % (CI)	Samples	in % (CI)	Samples	in % (CI)
Negative												
Inflammation	47	5.47 (4.04–7.20)	10	4.90 (2.38–8.83)	5	14.71 (4.95–31.06)	2	14.29 (1.78–42.81)	1	8.33 (0.21–38.48)	65	5.78 (4.49–7.31)
Inflammation and other reactive changes ^a	24	2.79 (1.80–4.12)	5	2.45 (0.80–5.63)	1	2.94 (0.07–15.33)	2	14.29 (1.78–42.81)	0	0.00 (0.00–26.46)	32	2.85 (1.96–4.00)
Inflammation and degenerative changes ^b	14	1.63 (0.89–2.72)	2	0.98 (0.12–3.50)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	16	1.42 (0.82–2.30)
Inflammation, other reactive ^a and degenerative changes ^b	12	1.40 (0.72–2.42)	2	0.98 (0.12–3.50)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	14	1.25 (0.68–2.08)
Other reactive changes ^a	14	1.63 (0.89–2.72)	5	2.45 (0.80–5.63)	1	2.94 (0.07–15.33)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	20	1.78 (1.09–2.73)
Degenerative changes ^b	24	2.79 (1.80–4.12)	6	2.94 (1.09–6.29)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	30	2.67 (1.81–3.79)
Other reactive ^a and degenerative changes ^b	11	1.28 (0.64–2.28)	3	1.47 (0.30–4.24)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	1	8.33 (0.21–38.48)	15	1.33 (0.75–2.19)
No significant findings	330	38.37 (35.11–41.72)	109	53.43 (46.33–60.43)	15	44.12 (27.19–62.11)	8	57.14 (28.86–82.34)	5	41.67 (15.17–72.33)	467	41.55 (38.65–44.49)
Positive												
Inflammation	59	6.86 (5.26–8.76)	3	1.47 (0.30–4.24)	2	5.88 (0.72–19.68)	1	7.14 (0.19–33.87)	1	8.33 (0.21–38.48)	66	5.87 (4.57–7.41)
Inflammation and other reactive changes ^a	49	5.70 (4.24–7.46)	8	3.92 (1.71–7.59)	3	8.82 (1.86–23.88)	0	0.00 (0.00–23.16)	2	16.67 (2.09–48.41)	62	5.52 (4.25–7.02)
Inflammation and degenerative changes ^b	29	3.37 (2.27–4.81)	0	0.00 (0.00–1.79)	1	2.94 (0.07–15.33)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	30	2.67 (1.81–3.79)
Inflammation, other reactive ^a and degenerative changes ^b	30	3.49 (2.37–4.94)	4	1.96 (0.54–4.94)	1	2.94 (0.07–15.33)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	35	3.11 (2.19–4.30)
Other reactive changes ^a	13	1.51 (0.81–2.57)	4	1.96 (0.54–4.94)	2	5.88 (0.72–19.68)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	19	1.69 (1.02–2.63)
Degenerative changes ^b	21	2.44 (1.52–3.71)	2	0.98 (0.12–3.50)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	23	2.05 (1.30–3.05)
Other reactive ^a and degenerative changes ^b	12	1.40 (0.72–2.42)	1	0.49 (0.01–2.70)	0	0.00 (0.00–10.28)	0	0.00 (0.00–23.16)	0	0.00 (0.00–26.46)	13	1.16 (0.62–1.97)
No significant findings	171	19.88 (17.26–22.71)	40	19.61 (14.39–25.73)	3	8.82 (1.86–23.88)	1	7.14 (0.19–33.87)	2	16.67 (2.09–48.41)	217	19.31 (17.04–21.74)

Number of animals sent in (n), 95% confidence interval (CI), single occurrence or various combinations of gliosis, satellitosis, neuronophagia, and/or neuronal necrosis possible (^a), single occurrence or various combinations of vacuolization/demyelination and/or malacia possible (^b).

one an adult, the other a juvenile. Another two adults were positive for CDV and FoxCV. Histopathologically, all individuals showed a granulomatous inflammation and other findings typical of viral infection (see **Table 3**).

Nematode larvae in combination with viral nucleic acid were detected in six of 17 animals (35.29%, **Table 4**). Five animals had CDV (4 red foxes, 1 raccoon) and one red fox had CDV and CPV-2. All of them showed larval granulomas, with additional changes of viral infection in four of them. The remaining two exhibited no further histopathological changes (refer to **Table 3**).

3.5. Pathogen Discovery Correlated With Histopathological Findings

In 659 animals, we failed to detect infectious pathogens with the methods used (659/1,124; 58.63%, see **Table 5**). Of these animals, 467 (70.86%) were completely considered negative, we neither found infectious pathogens nor histomorphological changes indicating an infection.

On the other hand, 192 of the 659 “pathogen-negative” animals (18.15%) showed histopathological changes. Inflammatory processes which were non-suppurative (118/127; 92.91%), eosinophilic (1/127; 0.79%; **Figure 2G**), or mixed (8/127; 6.30%) were diagnosed in 127 of the 192 animals (66.15%). Furthermore, these findings were combined with gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, and/or vacuolization/demyelination.

No inflammatory processes were observed in 65 of the 192 animals (33.85%). Here, we diagnosed different combinations of gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, and/or vacuolization/demyelination.

In contrast, in 217 of the 465 animals (46.67%) with pathogens detected in our study, no histopathological changes were found in the brain sections (**Table 5**).

4. DISCUSSION

In this study, we examined 1,124 animals to get an overview of the occurrence of (zoonotic) pathogens that may cause diseases in the brain of wild carnivores and may pose a risk to humans, wild, domestic, and zoo animals.

We found CDV, FoxCV, CPV-2, *T. gondii*, nematode larvae, *L. monocytogenes*, and additionally other bacterial pathogens. All animals were negative for RABV, WNV, BoDV-1, SuHV-1, CaHV-1, and *N. caninum*.

With almost one-third of the CDV-positive animals (349/1,124; 31.05%) in our study, this observation agrees with the results of other German authors (2, 43, 44). In contrast, in Schleswig-Holstein among wild carnivores tested by IHC, not a single positive animal was found (45). Thus, prevalences seem to differ significantly due to different sampling periods, test procedures, and geographic regions. Animal and human population density varies in different geographies due to the fact, that most wild carnivores as so-called synanthropic species prefer to colonize urban regions (20, 22, 46).

Species-independent, we found CDV in more adult animals than in juveniles. Restrictively, it should be mentioned that in our study way more adults than juveniles were submitted and tested.

Consistent with the literature (47, 48) and our data, gender does not appear to have a major impact on CDV infection. Furthermore, this is also true for CPV-2 and FoxCV in our study as well as in studies of other authors (10, 48–50).

During our investigations on CDV, independent of species, especially those animals that were submitted in winter (overall prevalence 42.1%) and spring (overall prevalence 38.2%) were mainly affected which could be due to mating season (51). During this time, especially red foxes and raccoons as solitary living animals have more contact with one another and may become infected (2, 3, 52). Furthermore, in autumn and winter, juveniles could become more susceptible to infection because of loss of maternal antibodies during the first three months of life (53) and increased movement with the objective to find new territories (51). In winter and spring, reduced availability of food sources could weaken the animals and make them more susceptible to infections.

In agreement with Denzin et al. (43), we also found an inhomogeneous distribution of CDV in the administrative districts of Saxony-Anhalt.

In more than half of the CDV-positive animals in our study, histopathological changes had occurred in the brains. Most frequently, we found a non-suppurative meningoencephalitis, most often combined with findings also described in literature on the nervous form (35, 54–57). However, inclusion bodies were not detected in our study animals.

Accordingly, the wide distribution of CDV poses a risk to dogs and other susceptible animals, as the virus can be easily transmitted from infected wild carnivores (3, 55).

In our study, 72 animals were positive for CPV-2 and its antigenic variants. Evidence of CPV-2 in wildlife populations in Germany was also obtained in other studies (58, 59).

About 6% of all examined animals in our study were positive for CPV-2-DNA, raccoons were significantly higher with 13.73%. This is the first description of CPV-2 in wild carnivores in Saxony-Anhalt. In the brain, neither Bourg et al. (44) nor Lempp et al. (45) could detect CPV-2-antigen in wild carnivores in Germany by IHC. Restrictively, it must be said that due to the non-standardized sample materials and different test methods, the prevalences in the literature and our results cannot be directly compared with each other. However, our data indicate a virus circulation in wild carnivores in Saxony-Anhalt.

During our study, CPV-2 was most often detected in animals that were submitted in autumn (red foxes and raccoons) and winter (raccoon dogs and badgers). This could be due to waning of maternal antibody titers in juveniles (60). Nevertheless, in our investigations, only a few animals were positive for CPV-2 at all. Thus, it is difficult to draw final conclusions about a possible influence of age or season.

Nearly one-third of the CPV-2-positive animals of our study showed histopathological changes in the brain. Mostly these were non-suppurative meningitis or meningoencephalitis. There were often combinations with gliosis, satellitosis, neuronophagia, and/or vacuolization/demyelination. These findings are in

agreement with other studies in young dogs and a cat infected with CPV-2 (9, 61).

During our examination, we detected **FoxCV** in the brains of about 7% of the animals. FoxCV and the closely related dog circovirus (DogCV) (62) have both been described mainly in dogs, but also in red foxes, arctic foxes, wolves, and badgers (49, 50). Furthermore, the virus has occasionally been observed together with other viruses, such as CPV-2, CDV, or other pathogens (63–69). Thus, it is inconclusive whether the symptoms described were caused by FoxCV/DogCV alone, by the other pathogens, or due to immunosuppression by FoxCV/DogCV and subsequent enhancement of the effect of the other pathogens.

We detected FoxCV in the brains of 77 animals. As to our knowledge, this is the first description of FoxCV in Germany. In Europe, the prevalence in wild carnivores ranges from 0 to 76.5% (10, 49, 50, 70). This may be the result of different test methods, samples, and geographic regions.

In our study, no differences in prevalence were observed in adult (6.90%) and juvenile (6.25%) animals. However, due to the low numbers of FoxCV-positive animals here, a possible influence of age could not be determined.

Most often, we detected the pathogen in autumn, independent of species. When species were considered individually, in red foxes, FoxCV was detected most often in summer and in raccoon dogs and badgers, most often in winter. There are no data available on the seasonality of the virus.

In Saxony-Anhalt, the pathogen was not found in all administrative districts, and if so, the prevalence was low. In order to gain further knowledge about the epidemiology in wild and domestic animals, further and especially long-term studies are required.

In half of the FoxCV-positive animals, we observed most often non-suppurative inflammation in the brain, frequently combined with gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, and/or vacuolization/demyelination. Bexton et al. (10) reported similar findings. Based on the limited data available, it remains elusive whether the brain or other organs show morphological changes during FoxCV infection. Notably, the other half of the FoxCV-positive animals did not show histomorphological brain lesions.

During our study, in addition to viruses, the animals were also examined for the presence of **bacteria**. In nine of 20 animals, we isolated bacteria with zoonotic potential that can pose a possible threat to human health. Almost all of these nine were also positive for viral nucleic acid (*L. monocytogenes* and CDV $n = 3$; *L. monocytogenes*, CDV and FoxCV $n = 1$; *S. enterica* subsp. *enterica* and CDV $n = 3$; *S. enterica* subsp. *diarizonae* $n = 1$; *Y. enterocolitica* and FoxCV $n = 1$). Foxes and other wild carnivores are reservoirs of zoonotic bacterial pathogens and can be involved in their epidemiology, mostly as subclinical carriers (71–74). In Poland, in wild carnivores, *L. monocytogenes*, *Salmonella* spp., and *Y. enterocolitica* were detected (75). Considering literature data, our findings also demonstrate that wild carnivores in Saxony-Anhalt are indeed carriers of these pathogens and apparently can spread them.

Cases with typical listerial meningoencephalitis caused by *L. monocytogenes* as reported in raccoon dogs or cougars (76, 77) were not found in our animals. Therefore, the detection of *L. monocytogenes* seems to be only an incidental finding here. Our results are more likely to support lesions caused by viruses which we found simultaneously.

Animals that were positive for the other bacteria may have shown either no histopathological changes due to septicemia with sudden death or non-suppurative inflammation due to a concurrent CDV and/or FoxCV infection. Furthermore, either the infections had not progressed far enough or the lesions were in another area of the brain not examined by us. Another explanation could be contamination during brain preparation. Most of the bacteria found are ubiquitous in the environment or are commensals and therefore could have been attached to the furs (11, 73, 74, 78–80). Here, further investigations of other organs would have been necessary to confirm generalized bacterial infections. However, those were not included in our study design.

Streptococcus canis was detected in one animal with typical suppurative meningoencephalitis (80, 81). Similar cases were described in dogs (82). No case of streptococcal meningoencephalitis has been reported in wild carnivores in the literature.

Infections with *T. gondii*, a zoonotic protozoan in wild carnivores, are common with prevalences ranging from 1.32 to 100%, as those are the intermediate hosts (83–87). In this study, the antigen was found in only four animals using IHC. All affected animals were additionally positive for CDV and/or FoxCV. The detection of *T. gondii* antigen is in line with data from a previous study in Saxony-Anhalt (84).

Further parasitic organisms found in 17 animals were identified as **nematode larvae** in granulomatous inflammations. During somatic migration, they can cause cerebrospinal nematodiasis with granulomatous, or eosinophilic (meningo-)encephalitis, or hemorrhagic malacia in the central nervous system (13, 88–91). Nematode species may include larvae of *Baylisascaris procyonis* (92, 93), *Angiostrongylus vasorum* (88–90), or ascarid larvae (91). Since no histopathological determination of the species was performed in our study, the larval granulomas were most likely an incidental finding.

In our study, **combinations of infectious pathogens** occurred in 68 cases. As a known immunosuppressive agent, CDV was involved in 60 of these 68 cases (55, 94). In wild carnivores, opportunistic infections of CDV with various pathogens are described in the literature, for example, with FoxCV (49) and/or CPV-2 (49), *L. monocytogenes* (76), *T. gondii* (14), and *E. coli* (95). Therefore, CDV may have been the agent that paved the way for infection with other pathogens or may have progressed the disease. Furthermore, ubiquitous bacteria and/or parasites are also potential secondary pathogens (11, 96, 97).

During our examinations, combinations of other pathogens occurred in the minority of cases. In contrast to previous studies, the combination of CPV-2/FoxCV was noticeable here due to the fact that six out of seven positive animals showed histopathological changes. Keeping in mind that FoxCV and

DogCV are closely related, Li et al. (63) reported that DogCV-positive animals were co-infected with various other pathogens. Other authors described DogCV in combination with CDV and CPV-2 in wolves, dogs, and badgers (49) and mentioned a potential immunosuppressive effect of circoviruses (49, 63). Anderson et al. (65) described co-infections of CPV-2 and canine circovirus in dogs. The authors assumed that a CPV-2 infection can be a predisposing factor for a canine circovirus infection and may lead to more severe disease, similarly to porcine circovirus 2 in pigs (98). Thus, the importance of FoxCV is still unclear and should be addressed by further studies.

The results congeat that our study has **limitations**. In nearly 40% of our cases, histopathological changes were found. On the one hand, in 192 of the 659 animals, we observed histopathological findings without pathogen detection. This is consistent with other studies (44, 45). Various reasons should be taken into account. First, we screened the carnivores only for the presence of selected pathogens. There are much more infectious agents which can cause meningitis and/or encephalitis, for example, tick-borne encephalitis virus (99), canine adenovirus (100), canine parainfluenza virus (101), or *Encephalitozoon cuniculi* (102). In domestic carnivores, predominantly dogs, non-infectious causes of meningitis and/or encephalitis are also described, for example, canine necrotizing meningoencephalitis, granulomatous meningoencephalomyelitis (103), and idiopathic eosinophilic meningoencephalitis (13). However, not only in inflammation but also cases with vacuolization may be of non-infectious origin (33, 104). Second, some of the animals showed postmortem and freezing artifacts ($n = 240$) at the time of the investigation. This could possibly have complicated or limited the detection of specific pathogens (49). Third, for some of the pathogens chosen, as WNV, a short viremia with just a few days and with low titers has been described (105). As a result, viral RNA might not have been reliably detected. In addition, WNV was apparently not present in Germany until the first detection in 2018 (106), the year following our sampling. Furthermore, we did not use more generic methods, like next-generation sequencing in combination with metagenomic analysis, which may have identified the cause of meningitis/encephalitis in these so-called “unclear” cases. This could be part of further investigations.

On the other hand, several CDV-, CPV-2- and FoxCV-positive cases and animals with combined infections, respectively, lacked histopathological changes ($n = 211$). Either this may have been in the viremic phase of the infection (107–109) or the infection has already been cleared despite positive nucleic acid detection (108, 110, 111).

The diagnostic value of histopathology alone is limited. We did not examine serial brain sections. Thus, changes in the adjacent tissue might be overseen. This is also true for the selection of certain brain areas. Furthermore, without using special methods, we cannot distinguish in all cases between true pathologic changes and reproducible histotechnological artifacts as described for vacuolization by Wohlsein et al. (33). Moreover, we cannot exclude that some of the reactive changes, such as gliosis and satellitosis may

only be incidental findings (33). Additionally, especially in the inflammatory areas, a coexistence of neuronal necrosis and neuronophagia might be masked. Also, the possibility cannot be excluded that in animals with diagnosed satellitosis already transitions to neuronophagia with early stages of neuronal degeneration were present but not detected by us using HE-stain only.

For the differentiation of local or systemic infections, the sole examination of the brain with neglect of other organs limits the diagnostic value. Besides, it is impossible to draw a conclusion on the causative agent(s) based on the histopathological findings alone. If viruses were found, in general, a non-suppurative inflammation possibly combined with gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, and/or vacuolization/demyelination, or malacia could be observed. Sometimes the non-inflammatory changes simply occurred alone. However, granulomatous inflammation was diagnosed only in the presence of *T. gondii* antigen, nematode larvae, and/or when CDV was involved.

Furthermore, especially in the case of *T. gondii* with only few tissue cysts, a combination of histopathology/IHC with serological data in future studies is reasonable. Based on the fact that serology is a more sensitive method for detecting carrier animals (112).

In summary, if no structures of pathogenic agents were detected, the histomorphological pattern could neither be used to draw conclusions on a specific pathogen nor could the virus be used to draw conclusions on a specific histopathological pattern.

In **conclusion**, this is the first study in Saxony-Anhalt involving more than 1,000 wild carnivores investigating different infectious agents (viruses, bacteria, and parasites) that can potentially cause meningitis/encephalitis. CDV was most frequently detected followed by CPV-2 and FoxCV, the latter being detected for the first time in Germany. However, further investigations are necessary to prove if FoxCV is a truly independent disease-causing pathogen or a cofactor for other pathogens.

In addition, we identified pathogens with potential zoonotic risk which can be a threat to humans, susceptible domestic and zoo animals, or the wildlife population. In our samples, RABV, SuHV-1, WNV, and BoDV-1 were not identified, but monitoring programs and further studies are required to investigate the role of wild carnivores in the epidemiology of specific pathogens, especially for WNV or BoDV-1.

Bacteria with zoonotic potential, such as *L. monocytogenes*, *Salmonella* spp. and *Yersinia* spp., *T. gondii*, and nematode larvae have also been found in wild carnivores. Since these pose a particularly high risk to vulnerable people, but also persons with close contact to animals, such as hunters or farmers (113), the inclusion of these pathogens in a monitoring program would be advisable, especially considering that these pathogens can often be transmitted fecal-orally and thus contaminate the environment (72–74, 83). This would not only allow a more accurate assessment of the risk posed by infected wild carnivores but also estimate potential contamination of the surrounding environment.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

CE, JH, and MP designed the study. JH performed the histopathological examinations, evaluated PCR data, and drafted the manuscript. AS performed the bacteriological examinations. JH and KA designed the PCR experiments/molecular analyses. JH and RH performed the statistical analysis. CE, AH, and MP edited the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

FUNDING

The project was financed by the authors' institution. The authors were also supported by the German Research Foundation (DFG) and the University of Leipzig as part of the Open Access Publishing program.

ACKNOWLEDGMENTS

From the State Office for Consumer Protection Saxony-Anhalt, we would like to thank Dr. W. Gaede for enabling the project

to be carried out, Dr. S. Kenkly for giving critical advice and colleagues of departments 41 and 42 for excellent technical assistance and sampling. We are grateful to the Hunters' Association of the State of Saxony-Anhalt for providing the sample material. We express our thanks to Dr. S. Speck from University of Leipzig, Prof. Dr. M. Beer, Dr. B. Hoffmann, PD Dr. C. Klaus, Dr. U. Ziegler from Friedrich-Loeffler-Institute, Dr. B. L. Haagmans, Department of Viroscience, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands, and Dr. A. Lorusso, Virology Unit, Istituto Zooprofilattico Sperimentale dell'Abruzzo e Molise (IZSAM), Teramo, Italy for providing positive sample material for validation of molecular tests. For providing positive sample material for validation of molecular tests we would like to thank Dr. I. Szabo from National Reference Laboratory for the Analysis and Testing of Zoonoses (*Salmonella*) in Federal Institute for Risk Assessment (BfR) Berlin we would like to thank for further differentiation of *Salmonella* spp. The authors acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and Universität Leipzig within the program of Open Access Publishing.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2022.826355/full#supplementary-material>

REFERENCES

- Baer GM. *The Natural History of Rabies*. St. Louis: Elsevier (1975).
- van Moll P, Allinger S, Baumgärtner W, Adami M. Distemper in wild carnivores: an epidemiological, histological and immunocytochemical study. *Vet Microbiol.* (1995) 44:193–9. doi: 10.1016/0378-1135(95)00012-Y
- Deem SL, Spelman LH, Yates RA, Montali RJ. Canine distemper in terrestrial carnivores: a review. *J Zoo Wildl Med.* (2000) 31:441–51. doi: 10.1638/1042-72620200031[0441:CDITCA]2.0.CO;2
- Lichtensteiger CA, Heinz-Taheny K, Osborne TS, Novak RJ, Lewis BA, Firth ML. West Nile virus encephalitis and myocarditis in wolf and dog. *Emerg Infect Dis.* (2003) 9:1303–6. doi: 10.3201/eid0910.020617
- Percy DH, Olander HJ, Carmichael LE. Encephalitis in the newborn pup due to a canine herpesvirus. *Vet Pathol.* (1968) 5:135–45. doi: 10.1177/030098586800500205
- Bitsch V, Munch B. On pseudorabies in carnivores in Denmark. I. The red fox (*Vulpes vulpes*). *Acta Vet Scand.* (1971) 12:274–84. doi: 10.1186/BF03547758
- Weissenböck H, Nowotny N, Caplazi P, Kolodziejek J, Ehrensperger F. Borna disease in a dog with lethal meningoencephalitis. *J Clin Microbiol.* (1998) 36:2127–30. doi: 10.1128/JCM.36.7.2127-2130.1998
- Degorgis MP, Berg AL, Hard Af Segerstad C, Morner T, Johansson M, Berg M. Borna disease in a free-ranging lynx (*Lynx lynx*). *J Clin Microbiol.* (2000) 38:3087–91. doi: 10.1128/JCM.38.8.3087-3091.2000
- Schaudien D, Polizopoulou Z, Koutinas A, Schwab S, Porombka D, Baumgärtner W, et al. Leukoencephalopathy associated with parvovirus infection in Cretan hound puppies. *J Clin Microbiol.* (2010) 48:3169–75. doi: 10.1128/JCM.01582-09
- Bexton S, Wiersma LC, Getu S, van Run PR, Verjans GM, Schipper D, et al. Detection of circovirus in foxes with meningoencephalitis, United Kingdom, 2009–2013. *Emerg Infect Dis.* (2015) 21:1205–8. doi: 10.3201/eid2107.150228
- Low JC, Donachie W. A review of *Listeria monocytogenes* and listeriosis. *Vet J.* (1997) 153:9–29. doi: 10.1016/S1090-0233(97)80005-6
- Dhama K, Karthik K, Tiwari R, Shabbir MZ, Barbudde S, Malik SVS, et al. Listeriosis in animals, its public health significance (food-borne zoonosis) and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. *Vet Q.* (2015) 35:211–35. doi: 10.1080/01652176.2015.1063023
- Cantile C, Youssef S. Nervous system. In: Maxie MG, editor. *Jubb, Kennedy Palmer's Pathol. Domest. Anim. Vol. 1*. St. Louis: Elsevier. (2016). p. 250–406.
- Møller T, Nielsen SW. Toxoplasmosis in distemper-susceptible carnivora. *Pathol Vet.* (1964) 1:189–203. doi: 10.1177/030098586400100301
- Donahoe SL, Lindsay SA, Krockenberger M, Phalen D, Šlapeta J. A review of neosporosis and pathologic findings of *Neospora caninum* infection in wildlife. *Int J Parasitol Parasites Wildl.* (2015) 4:216–38. doi: 10.1016/j.ijppaw.2015.04.002
- Otranto D, Cantacessi C, Dantas-Torres F, Brianti E, Pfeffer M, Genchi C, et al. The role of wild canids and felids in spreading parasites to dogs and cats in Europe. Part II: Helminths and arthropods. *Vet Parasitol.* (2015) 213:24–37. doi: 10.1016/j.vetpar.2015.04.020
- Otranto D, Cantacessi C, Pfeffer M, Dantas-Torres F, Brianti E, Deplazes P, et al. The role of wild canids and felids in spreading parasites to dogs and cats in Europe Part I: Protozoa and tick-borne agents. *Vet Parasitol.* (2015) 213:12–23. doi: 10.1016/j.vetpar.2015.04.022
- Anonym. *Tollwut-Verordnung in der Fassung der Bekanntmachung vom 4. Oktober 2010 (BGBl. I S. 1313), die zuletzt durch Artikel 3 der Verordnung vom 29. Dezember 2014 (BGBl. I S. 2481) geändert worden ist.* BGBl. I S. 2481. (2014).
- Deutscher Jagdverband e V. *Jagd- und Wildunfallstatistik*. Berlin: German Hunting Association (2019). (accessed on October 28, 2019).
- Bradley CA, Altizer S. Urbanization and the ecology of wildlife diseases. *Trends Ecol Evol.* (2007) 22:95–102. doi: 10.1016/j.tree.2006.11.001
- Kauhala K, Kowalczyk R. Invasion of the raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides*) in Europe: History of colonization, features behind its success, and threats to native fauna. *Curr Zool.* (2011) 57:584–98. doi: 10.1093/czoolo/57.5.584

22. Bateman PW, Fleming PA. Big city life: carnivores in urban environments. *J Zool.* (2012) 287:1–23. doi: 10.1111/j.1469-7998.2011.00887.x
23. Anonym. *Erlass des Ministeriums für Landwirtschaft und Umwelt des Landes Sachsen-Anhalt (MLU) (RdErl. des MLU vom 25.8.2011 - 42.2-42202/1). über Maßnahmen zur Aufrechterhaltung des Status "Tollwutfreie Region" für Sachsen-Anhalt.* (2011).
24. Sachsen-Anhalt SL. Nr. 11/2020: Zahl des Tages: 2 196 000. Halle (2020). (accessed on March 30, 2020). Available online at: https://statistik.sachsen-anhalt.de/fileadmin/Bibliothek/Landesamter/StaLa/startseite/Daten_und_Veroeffentlichungen/Presse/discretionary-mitteilungen/2020/a_Januar/011-Bevoelkerungsschaetzung.pdf
25. Habermehl KH. *Altersbestimmung bei Wild- und Pelztieren: Möglichkeiten und Methoden - Ein praktischer Leitfaden für Jäger, Biologen und Tierärzte.* Habermehl KH, editor. Hamburg: Verlag (1985). Available online at: <http://katalog.ub.uni-heidelberg.de/cgi-bin/titel.cgi?katkey=3431964>
26. FLI. Tollwut (Infektionen mit Lyssaviren). In: *Amtliche Methodensammlung und Falldefinitionen: Anzeigepflichtige Tierseuchen. Amtliche Methodensammlung und Falldefinitionen.* Greifswald-Insel Riems: Friedrich-Loeffler-Inst (2020). p. 1–19. Available online at: https://www.openagrar.de/receive/openagrar_mods_00056459; https://www.openagrar.de/tsc/thumbnaill/openagrar_mods_00056459.png; https://www.openagrar.de/servlets/MCRFileNodeServlet/openagrar_derivate_00027401/TS33-Tollwut-2020-02-18.pdf
27. Lindner KE. Diagnostische Untersuchungsmethoden. In: Lindner KE, editor. *Veterinärmedizinischer Kurs.* Jena: Gustav Fischer Verlag (1986). p. 40–82.
28. World Organisation for Animal Health. Salmonellosis. In: *Man. Diagnostic Tests Vaccines Terr. Anim. 2018 Office International des Epizooties.* World Organization for Animal Health (2018). p. 1735–1752.
29. Aeschl E, Büchl-Zimmermann S, Burmester A, Dänhardt-Pfeiffer S, Desel C, Hamers C, et al. Färbungen. In: Mulisch M, Welsch U, editors. *Romeis Mikroskopische Tech.* Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag (2010). p. 181–297.
30. Baumgärtner W. Zentrales Nervensystem. In: Baumgärtner W, editor. *Pathohistologie für die Tiermedizin.* 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag (2012). p. 276–303.
31. Zachary JF. Nervensystem. In: McGavin MD, Zachary JF, editors. *Pathologie der Haustiere.* München: Elsevier (2009). p. 765–874.
32. Baumgärtner W, Schmidt P. Entzündung. In: Baumgärtner W, Gruber AD, editors. *Allg. Pathol. für die Tiermedizin.* 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; (2020). p. 157–88.
33. Wohlsein P, Deschl U, Baumgärtner W. Nonlesions, unusual cell types, and postmortem artifacts in the central nervous system of domestic animals. *Vet Pathol.* (2013) 50:122–143. doi: 10.1177/0300985812450719
34. McCullough B, Krakowka S, Koestner A, Shaddock J. Demyelinating activity of canine distemper virus isolates in gnotobiotic dogs. *J Infect Dis.* (1974) 130:343–50. doi: 10.1093/infdis/130.4.343
35. Summers BA, Appel MJ. Demyelination in canine distemper encephalomyelitis: an ultrastructural analysis. *J Neurocytol.* (1987) 16:871–81. doi: 10.1007/BF01611991
36. Baraibar MM. *Effects of Freezing and Frozen Storage on Histologic Characteristics of Canine Tissues* (Master's Thesis). Kansas State University (1984).
37. Wohlsein P, Reifinger M. Todeszeichen und Wundaltersbestimmung. In: Baumgärtner W, Gruber AD, editors. *Allg. Pathol. für die Tiermedizin.* Stuttgart: Enke Verlag (2015). p. 269–81.
38. Finnie JW. Forensic pathology of traumatic brain injury. *Vet Pathol.* (2016) 53:962–78. doi: 10.1177/0300985815612155
39. Wernike K, Hoffmann B, Kalthoff D, König P, Beer M. Development and validation of a triplex real-time PCR assay for the rapid detection and differentiation of wild-type and glycoprotein E-deleted vaccine strains of Bovine herpesvirus type 1. *J Virol Methods.* (2011) 174:77–84. doi: 10.1016/j.jvromet.2011.03.028
40. Pschyrembel W. *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch.* Pschyrembel W, editor. Berlin, Boston: De Gruyter (2017). Available online at: <https://portal.dnb.de/opac.htm?query=Pschyrembel+Klinisches+Wörterbuch+2017&method=simpleSearch&cqlMode=true>
41. Seabold S, Perktold J. statsmodels: econometric and statistical modeling with python. In: *9th Python in Science Conference.* (2010). Available online at: <https://www.statsmodels.org/stable/index.html>
42. Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, Haberland M, Reddy T, Cournapeau D, et al. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods.* (2020) 17:261–72. doi: 10.1038/s41592-020-0772-5
43. Denzin N, Herwig V, van der Grinten E. Occurrence and geographical distribution of canine distemper virus infection in red foxes (*Vulpes vulpes*) of Saxony-anhalt, Germany. *Vet Microbiol.* (2013) 162:214–8. doi: 10.1016/j.vetmic.2012.08.031
44. Bourg M, Nobach D, Herzog S, Lange-Herbst H, Nessler A, Hamann HP, et al. Screening red foxes (*Vulpes vulpes*) for possible viral causes of encephalitis. *Viral J.* (2016) 13:151. doi: 10.1186/s12985-016-0608-1
45. Lempp C, Jungwirth N, Grilo ML, Reckendorf A, Ulrich A, van Neer A, et al. Pathological findings in the red fox (*Vulpes vulpes*), stone marten (*Martes foina*) and raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides*), with special emphasis on infectious and zoonotic agents in Northern Germany. *PLoS ONE.* (2017) 12:e0175469. doi: 10.1371/journal.pone.0175469
46. Frölich K, Czupalla O, Haas L, Hentschke J, Dedek J, Fickel J. Epizootiological investigations of canine distemper virus in free-ranging carnivores from Germany. *Vet Microbiol.* (2000) 74:283–292. doi: 10.1016/S0378-1135(00)00192-9
47. Åkerstedt J, Lillehaug A, Larsen IL, Eide NE, Arnemo JM, Handeland K. Serosurvey for canine distemper virus, canine adenovirus, leptospira interrogans, and toxoplasma gondii in free-ranging canids in scandinavia and svalbard. *J Wildl Dis.* (2010) 46:474–80. doi: 10.7589/0090-3558-46.2.474
48. Sobrino R, Arnal MC, Luco DF, Gortázar C. Prevalence of antibodies against canine distemper virus and canine parvovirus among foxes and wolves from Spain. *Vet Microbiol.* (2008) 126:251–6. doi: 10.1016/j.vetmic.2007.06.014
49. Zaccaria G, Malatesta D, Scipioni G, Di Felice E, Campolo M, Casaccia C, et al. Circovirus in domestic and wild carnivores: an important opportunistic agent? *Virology.* (2016) 490:69–74. doi: 10.1016/j.virol.2016.01.007
50. Urbani L, Tryland M, Ehrich D, Fuglei E, Battilani M, Balboni A. Ancient origin and genetic segregation of canine circovirus infecting arctic foxes (*Vulpes lagopus*) in Svalbard and red foxes (*Vulpes vulpes*) in Northern Norway. *Transbound Emerg Dis.* (2020) 68:1283–93. doi: 10.1111/tbed.13783
51. Deutscher Jagdverband e V. *Tiersteckbriefe.* (2020). (accessed August on 07, 2020). Available online at: <https://www.jagdverband.de/zahlen-fakten/tiersteckbriefe>
52. Roscoe DE. Epizootiology of canine distemper in New Jersey raccoons. *J Wildl Dis.* (1993) 29:390–5. doi: 10.7589/0090-3558-29.3.390
53. Chappuis G. Neonatal immunity and immunisation in early age: lessons from veterinary medicine. *Vaccine.* (1998) 16:1468–72. doi: 10.1016/S0264-410X(98)00110-8
54. Wünschmann A, Alldinger S, Kremmer E, Baumgärtner W. Identification of CD4+ and CD8+ T cell subsets and B cells in the brain of dogs with spontaneous acute, subacute-, and chronic-demyelinating distemper encephalitis. *Vet Immunol Immunopathol.* (1999) 67:101–16. doi: 10.1016/S0165-2427(98)00216-5
55. Beineke A, Puff C, Seehusen F, Baumgärtner W. Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Vet Immunol Immunopathol.* (2009) 127:1–18. doi: 10.1016/j.vetimm.2008.09.023
56. Nessler A, Baumgärtner W, Zurbriggen A, Örvell C. Restricted virus protein translation in canine distemper virus inclusion body polioencephalitis. *Vet Microbiol.* (1999) 69:23–8. doi: 10.1016/S0378-1135(99)00083-8
57. Nessler A, Baumgärtner W, Gaedke K, Zurbriggen A. Abundant expression of viral nucleoprotein mRNA and restricted translation of the corresponding viral protein in inclusion body polioencephalitis of canine distemper. *J Comp Pathol.* (1997) 116:291–301. doi: 10.1016/S0021-9975(97)80004-7
58. Truyen U, Müller T, Heidrich R, Tackmann K, Carmichael LE. Survey on viral pathogens in wild red foxes (*Vulpes vulpes*) in Germany with emphasis on parvoviruses and analysis of a DNA sequence from a red fox parvovirus. *Epidemiol Infect.* (1998) 121:433–40. doi: 10.1017/S0950268898013139
59. Frölich K, Streich WJ, Fickel J, Jung S, Truyen U, Hentschke J, et al. Epizootiological investigations of parvovirus infections in free-ranging carnivores from Germany. *J Wildl Dis.* (2005) 41:231–5. doi: 10.7589/0090-3558-41.1.231

60. Barker IK, Parrish CR. Parvovirus infections. In: Williams ES, Barker IK, editors. *Infectious Diseases of Wild Mammals*. Ames, IA: Iowa State University Press (1993). p. 131–46.
61. Schwab S, Herden C, Seeliger F, Papaioannou N, Psalla D, Polizopoulou Z, et al. Non-suppurative meningoencephalitis of unknown origin in cats and dogs: an immunohistochemical study. *J Comp Pathol*. (2007) 136:96–110. doi: 10.1016/j.jcpa.2006.11.006
62. Rosario K, Breitbart M, Harrach B, Segalés J, Delwart E, Biagini P, et al. Revisiting the taxonomy of the family Circoviridae: establishment of the genus Cyclovirus and removal of the genus Gyrovirus. *Arch Virol*. (2017) 162:1447–63. doi: 10.1007/s00705-017-3247-y
63. Li L, McGraw S, Zhu K, Leutenegger CM, Marks SL, Kubiski S, et al. Circovirus in tissues of dogs with vasculitis and hemorrhage. *Emerg Infect Dis*. (2013) 19:534–41. doi: 10.3201/eid1904.121390
64. Thawong T, Wise AG, Maes RK, Mullaney T, Kiupel M. Canine Circovirus 1 (CaCV-1) and Canine Parvovirus 2 (CPV-2): Recurrent Dual Infections in a Papillon Breeding Colony. *Vet Pathol*. (2016) 53:1204–9. doi: 10.1177/0300985816646430
65. Anderson A, Hartmann K, Leutenegger CM, Proksch AL, Mueller RS, Unterer S. Role of canine circovirus in dogs with acute haemorrhagic diarrhoea. *Vet Rec*. (2017) 180:1–5. doi: 10.1136/vr.103926
66. Dowgier G, Lorusso E, Decaro N, Desario C, Mari V, Lucente MS, et al. A molecular survey for selected viral enteropathogens revealed a limited role of Canine circovirus in the development of canine acute gastroenteritis. *Vet Microbiol*. (2017) 204:54–8. doi: 10.1016/j.vetmic.2017.04.007
67. Hsu HS, Lin TH, Wu HY, Lin LS, Chung CS, Chiou MT, et al. High detection rate of dog circovirus in diarrheal dogs. *BMC Vet Res*. (2016) 12:116. doi: 10.1186/s12917-016-0722-8
68. Piewbang C, Jo WK, Puff C, van der Vries E, Kesdangakonwut S, Rungspipat A, et al. Novel canine circovirus strains from Thailand: Evidence for genetic recombination. *Sci Rep*. (2018) 8:7524. doi: 10.1038/s41598-018-25936-1
69. Kotsias F, Bucafusco D, Nu nez DA, Lago Borisovsky LA, Rodriguez M, Bratanich AC. Genomic characterization of canine circovirus associated with fatal disease in dogs in South America. *PLoS ONE*. (2018) 14:1–10. doi: 10.1371/journal.pone.0218735
70. De Arcangeli S, Balboni A, Kaehler E, Urbani L, Verin R, Battilani M. Genomic characterization of canine circovirus detected in red foxes (*Vulpes vulpes*) from Italy using a new real-time PCR assay. *J Wildl Dis*. (2020) 56:239. doi: 10.7589/2018-11-270
71. Kruse H, Kirkemo AM, Handeland K. Wildlife as source of zoonotic infections. *Emerg Infect Dis*. (2004) 10:2067–72. doi: 10.3201/eid1012.040707
72. Ferraglio E. Listeria infections. In: Gavier-Widén D, Duff JP, Meredith A, editors. *Infectious Diseases of Wild Mammals Birds Europe*. 1st ed. Oxford: Wiley-Blackwell (2012). p. 413–6.
73. Gaffuri A, Holmes JP. Salmonella infections. In: Gavier-Widén D, Duff JP, Meredith A, editors. *Infectious Diseases of Wild Mammals Birds Europe*. 1st ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell (2012). p. 386–97.
74. Najdenski H, Speck S. Yersinia infections. In: Gavier-Widén D, Duff JP, Meredith A, editors. *Infectious Diseases of Wild Mammals Birds Europe*. 1st ed. Oxford: Wiley-Blackwell (2012). p. 293–302.
75. Nowakiewicz A, Zieba P, Ziolkowska G, Gnat S, Muszyńska M, Tomczuk K, et al. Free-living species of carnivorous mammals in Poland: red fox, beech marten, and raccoon as a potential reservoir of salmonella, yersinia, listeria spp. and coagulase-positive staphylococcus. *PLoS ONE*. (2016) 11:e0155533. doi: 10.1371/journal.pone.0155533
76. Aoyagi T, Sato Y, Matsuura S, Wada H. Listeriosis in a raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides*) associated with canine distemper. *J Vet Med Sci*. (2000) 62:639–41. doi: 10.1292/jvms.62.639
77. Langohr IM, Ramos-Vara JA, Wu CC, Froderman SF. Listeric meningoencephalomyelitis in a cougar (*Felis concolor*): Characterization by histopathologic, immunohistochemical, and molecular methods. *Vet Pathol*. (2006) 43:381–3. doi: 10.1354/vp.43-3-381
78. Ferraglio E. Pasteurella infections. In: Gavier-Widén D, Duff JP, Meredith A, editors. *Infectious Diseases of Wild Mammals Birds Europe*. 1st ed. Oxford: Wiley-Blackwell (2012). p. 310–7.
79. Speck S. Escherichia infections. In: Gavier-Widén D, Duff JP, Meredith A, editors. *Infectious Diseases of Wild Mammals Birds Europe*. 1st ed. Oxford: Wiley-Blackwell (2012). p. 381–5.
80. Handeland K, Speck S, Birtles R, Jansson DS, Gortázar C, Gavier-Widén D, et al. Other bacterial infections. In: Gavier-Widén D, Duff JP, Meredith A, editors. *Infectious Diseases of Wild Mammals Birds Europe*. 1st ed. Oxford: Wiley-Blackwell (2012). p. 428–51.
81. Sykes JE. Streptococcal and enterococcal infections. In: Sykes JE, editor. *Canine and Feline Infectious Diseases*. St. Louis: Elsevier (2014). p. 334–46.
82. Cizinauskas S, Tipold A, Fatzer R, Burnens A, Jaggy A. Streptococcal meningoencephalomyelitis in 3 dogs. *J Vet Intern Med*. (2001) 15:157–61. doi: 10.1111/j.1939-1676.2001.tb01250.x
83. Dubey JP. Toxoplasmosis - a waterborne zoonosis. *Vet Parasitol*. (2004) 126(1–2 SPEC.ISS.):57–72. doi: 10.1016/j.vetpar.2004.09.005
84. Herrmann DC, Maksimov P, Maksimov A, Sutor A, Schwarz S, Jaschke W, et al. Toxoplasma gondii in foxes and rodents from the German federal states of Brandenburg and Saxony-Anhalt: seroprevalence and genotypes. *Vet Parasitol*. (2012) 185:78–85. doi: 10.1016/j.vetpar.2011.10.030
85. Bártová E, Slezáková R, Nágli I, Sedláčková K. Neospora caninum and Toxoplasma gondii antibodies in red foxes (*Vulpes vulpes*) in the Czech Republic. *Ann Agric Environ Med*. (2015) 23:84–6. doi: 10.5604/12321966.1196858
86. Buxton D, Maley SW, Pastoret PP, Brochier B, Innes EA. Examination of red foxes (*Vulpes vulpes*) from Belgium for antibody to Neospora caninum and Toxoplasma gondii. *Vet Rec*. (1997) 141:308–9. doi: 10.1136/vr.141.12.308
87. Hurková L, Modrý D. PCR detection of Neospora caninum, Toxoplasma gondii and Encephalitozoon cuniculi in brains of wild carnivores. *Vet Parasitol*. (2006) 137:150–4. doi: 10.1016/j.vetpar.2006.01.005
88. De Liberato C, Grifoni G, Lorenzetti R, Meoli R, Cocumelli C, Mastro mattei A, et al. Angiostrongylus vasorum in wolves in Italy: prevalence and pathological findings. *Parasit Vectors*. (2017) 10:386. doi: 10.1186/s13071-017-2307-1
89. Passantino G, Marino F, Gaglio G, Patruno R, Lanteri G, Zizzo N. First report of Angiostrongylus vasorum in a wild red fox (*Vulpes vulpes*) from Apulia (Italy). *Vet Ital*. (2017) 53:259–62. doi: 10.12834/Vett.438.2132.3
90. Eleni C, Grifoni G, Di Egidio A, Meoli R, De Liberato C. Pathological findings of Angiostrongylus vasorum infection in red foxes (*Vulpes vulpes*) from Central Italy, with the first report of a disseminated infection in this host species. *Parasitol Res*. (2014) 113:1247–50. doi: 10.1007/s00436-014-3793-0
91. Hamir AN, Snyder DE, Lichtenfels JR. Cerebral larva migrans in a raccoon (*Procyon lotor*). *Vet Pathol*. (1999) 36:618–20. doi: 10.1354/vp.36-6-618
92. Evans RH. Baylisascaris procyonis (Nematoda: Ascarididae) larva migrans in free-ranging wildlife in Orange County, California. *J Parasitol*. (2002) 88:299–301. doi: 10.1645/0022-3395(2002)088[0299:BPNALM]2.0.CO;2
93. Larson DJ, Greve JH. Encephalitis caused by Baylisascaris migration in a silver fox. *J Am Vet Med Assoc*. (1983) 183:1274–5.
94. Krakowka S, Cockerell G, Koestner A. Effects of canine distemper virus infection on lymphoid function in vitro and in vivo. *Infect Immun*. (1975) 11:1069–78. doi: 10.1128/iai.11.5.1069-1078.1975
95. Di Sabatino D, Di Francesco G, Zaccaria G, Malatesta D, Brugnola L, Maracci M, et al. Lethal distemper in badgers (*Meles meles*) following epidemic in dogs and wolves. *Infect Genet Evol*. (2016) 46:130–7. doi: 10.1016/j.meegid.2016.10.020
96. Jang J, Hur HG, Sadowsky MJ, Byappanahalli MN, Yan T, Ishii S. Environmental *Escherichia coli*: ecology and public health implications - a review. *J Appl Microbiol*. (2017) 123:570–81. doi: 10.1111/jam.13468
97. Dubey JP, Lappin MR. Toxoplasmosis and neosporosis. In: Greene CE, editor. *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 4th ed. St. Louis: Saunders Elsevier (2012). p. 806–27.
98. Opriessnig T, Halbur PG. Concurrent infections are important for expression of porcine circovirus associated disease. *Virus Res*. (2012) 164:20–32. doi: 10.1016/j.virusres.2011.09.014
99. Wurm R, Dobler G, Peters M, Kiessig ST. Serological investigations of red foxes (*Vulpes vulpes* L.) for determination of the spread of tick-borne encephalitis in Northrhine-Westphalia. *J Vet Med B*. (2000) 47:503–9. doi: 10.1046/j.1439-0450.2000.00373.x

100. Green RG, Ziegler NR, Green BB, Dewey ET. Epizootic fox encephalitis. I. General description. *Am J Epidemiol.* (1930) 12:109–29. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115259
101. Baumgärtner WK, Krakowka S, Koestner A, Evermann J. Acute encephalitis and hydrocephalus in dogs caused by canine parainfluenza virus. *Vet Pathol.* (1982) 19:79–92. doi: 10.1177/030098588201900111
102. Wasson K, Peper RL. Mammalian microsporidiosis. *Vet Pathol.* (2000) 37:113–28. doi: 10.1354/vp.37-2-113
103. Talarico LR, Schatzberg SJ. Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives. *J Small Anim Pract.* (2010) 51:138–49. doi: 10.1111/j.1748-5827.2009.00823.x
104. Vandeveld M, Higgins R, Oevermann A. Metabolic-toxic diseases. In: Vandeveld M, Higgins R, Oevermann A, editors. *Veterinary Neuropathology: Essentials of Theory and Practice*. 1st ed. Chichester: Wiley-Blackwell (2012). p. 106–28.
105. Root JJ, Bosco-Lauth AM. West Nile virus associations in wild mammals: an update. *Viruses.* (2019) 11:1–11. doi: 10.3390/v11050459
106. Ziegler U, Lühken R, Keller M, Cadar D, van der Grinten E, Michel F, et al. West Nile virus epizootic in Germany, 2018. *Antiviral Res.* (2019) 162:39–43. doi: 10.1016/j.antiviral.2018.12.005
107. Appel MJ. Pathogenesis of canine distemper. *Am J Vet Res.* (1969) 30:1167–82.
108. Elia G, Cavalli A, Desario C, Lorusso E, Lucente MS, Decaro N, et al. Detection of infectious canine parvovirus type 2 by mRNA real-time RT-PCR. *J Virol Methods.* (2007) 146:202–8. doi: 10.1016/j.jviromet.2007.06.017
109. Decaro N, Martella V, Elia G, Desario C, Campolo M, Lorusso E, et al. Tissue distribution of the antigenic variants of canine parvovirus type 2 in dogs. *Vet Microbiol.* (2007) 121:39–44. doi: 10.1016/j.vetmic.2006.11.005
110. Calatayud O, Esperón F, Cleaveland S, Biek R, Keyyu J, Eblate E, et al. Carnivore parvovirus ecology in the Serengeti ecosystem: vaccine strains circulating and new host species identified. *J Virol.* (2019) 93:e02220–18. doi: 10.1128/JVI.02220-18
111. Duarte MD, Henriques AM, Barros SC, Fagulha T, Mendonça P, Carvalho P, et al. Snapshot of viral infections in wild carnivores reveals ubiquity of parvovirus and susceptibility of Egyptian mongoose to feline panleukopenia virus. *PLoS One.* (2013) 8:e59399. doi: 10.1371/journal.pone.0059399
112. Murphy TM, Walochnik J, Hassl A, Moriarty J, Mooney J, Toolan D, et al. Study on the prevalence of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* and molecular evidence of *Encephalitozoon cuniculi* and *Encephalitozoon (Septata) intestinalis* infections in red foxes (*Vulpes vulpes*) in rural Ireland. *Vet Parasitol.* (2007) 146:227–34. doi: 10.1016/j.vetpar.2007.02.017
113. Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect.* (2002) 8:634–0. doi: 10.1046/j.1469-0691.2002.00485.x

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Höche, House, Heinrich, Schliephake, Albrecht, Pfeffer and Ellenberger. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

In Sachsen-Anhalt werden in einem Monitoringprogramm, begründet auf dem Erlass des damaligen Ministeriums für Landwirtschaft und Umwelt des Landes Sachsen-Anhalt über Maßnahmen zur Aufrechterhaltung des Status „Tollwutfreie Region“ für Sachsen-Anhalt, ausgewählte, wildlebende Karnivoren u. a. auf das RABV und auf das CDV untersucht (ANON. 2011b). In den Gehirnen der zu untersuchenden Tiere fallen lichtmikroskopisch regelmäßig entzündliche Prozesse auf, deren Ätiologie aufgrund des begrenzten Untersuchungsspektrums nicht in jedem Fall aufgeklärt wird. Daher wurden in dieser Arbeit Wildkarnivoren aus Sachsen-Anhalt auf das Vorkommen von (zoonotischen) Erregern untersucht, die in der Lage sind, morphologisch erfassbare Veränderungen im Gehirn zu verursachen. Der Fokus lag dabei auf folgenden Viren: RABV, SuHV-1, WNV, BoDV-1, CDV, CaHV-1, CPV-2 und FoxCV. Differenzialdiagnostisch wurden *L. monocytogenes*, *T. gondii* und *N. caninum* mitbetrachtet.

4.1. Kritische Beurteilung des Untersuchungsgutes und der Untersuchungsmethoden

Über einen Zeitraum von zwei Jahren wurden in der vorliegenden Studie erstmals mehr als 1000 Wildkarnivoren aus Sachsen-Anhalt auf das Vorkommen der oben aufgeführten Infektionserreger untersucht. Hierzu wurden die Ergebnisse aus den molekularbiologischen, bakteriologischen und virologischen Untersuchungen unter Berücksichtigung der von repräsentativ untersuchten Gehirnproben der Tiere histopathologisch erhobenen Befunde in den Gehirnen ausgewertet und interpretiert. Vergleichbare Studien aus diesem Bundesland mit einem so umfangreichen Erregerspektrum und unter Anwendung verschiedener Methoden wurden bisher, nach meiner Kenntnis, nicht veröffentlicht. In anderen, bekannten großangelegten Studien mit Wildkarnivoren wurden lediglich einzelne Infektionserreger betrachtet (DENZIN et al. 2013b, 2014).

Das untersuchte Tiergut umfasste die Spezies Rotfuchs, Waschbär, Marderhund, Dachs sowie Stein- und Baummarder. Diese wurden im Rahmen des Tollwutmonitoringprogramms in das LAV eingesandt. Es handelte sich gemäß Erlass um „kranke, verhaltensgestörte oder anderweitig erlegte“ sowie „verendet aufgefundene“ wildlebende Karnivoren (ANON. 2011b). Insgesamt wurden 1124 Tiere untersucht. Eine vorab definierte Probenzahl war nicht festgelegt. Alle zum Tollwutmonitoring eingegangenen Wildkarnivoren wurden in die Studie einbezogen. Daher wurde auch die Spezies-, Alters- und

Geschlechterverteilung vorher nicht geplant. Die entsprechenden Tiere waren bezüglich ihrer Probenanzahl nicht repräsentativ über alle Landkreise und kreisfreien Städte Sachsen-Anhalts verteilt. Aus einigen Landkreisen oder kreisfreien Städten wurden viele Tiere eingesandt ($n= 243$), wohingegen aus anderen sehr wenige ($n= 8$) kamen. Aufgrund der Vorgaben des Erlasses (ANON. 2011b) sowie der Annahme, dass die Jagd nach bestimmten Zielsetzungen erfolgt, wie z. B. der Hege oder dem Interesse Wildschäden zu vermeiden, kam es durch die Jagd ausübungsberechtigten bzw. Einsender zu einer gewissen Vorauswahl des Tiergutes (CONRATHS et al. 2012). Somit kann bei dem für diese Arbeit zur Verfügung stehenden Tiergut lediglich von einer beobachtenden Querschnittsuntersuchung gesprochen werden (CONRATHS et al. 2020, SIEMPELKAMP 2020). Die Ergebnisse können nur auf die eingesandten Tiere und auf den spezifischen Untersuchungszeitraum bezogen werden. Folglich ist das Treffen einer Aussage über die Gesamtpopulation der untersuchten Spezies nicht möglich.

Aufgrund der geschilderten Vorauswahl des Tiergutes können anhand der in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse zu den untersuchten Krankheitserregern keine Angaben zur *wahren Prävalenz*, wie sie von CONRATHS et al. (2020) beschrieben wurde, gemacht werden. Diese gibt definitionsgemäß die Häufigkeit eines Ereignisses, wie einer Erkrankung, in einer bestimmten Population innerhalb eines bestimmten Zeitraumes an (CONRATHS et al. 2020). Zudem kann hinsichtlich des Nachweises der Infektionserreger nicht von der Anwendung von Untersuchungsmethoden mit einer Sensitivität und einer Spezifität von 100% (sog. perfekte Tests) ausgegangen werden. Genaue Werte für die Sensitivität und Spezifität jeder Methode wurden nicht bestimmt. Die Sensitivität misst den Anteil der tatsächlich „positiven“ Tiere, in dieser Studie also der Tiere, die Infektionserreger beherbergen, die korrekt identifiziert werden. So besteht bei einer nicht perfekten Sensitivität hier die Möglichkeit, dass nicht alle infizierten Tiere mittels der angewendeten Untersuchungsmethoden erkannt werden konnten und somit die Prävalenz unterschätzt wurde. Die Spezifität misst den Anteil der tatsächlich „negativen“ Tiere, in dieser Studie also der nicht mit Infektionserregern belasteten Tiere, die korrekt als solche identifiziert werden. Bei einer nicht perfekten Spezifität könnten Tiere als falsch positiv eingeordnet und folglich die Prävalenz überschätzt worden sein (OIE 2015b, CONRATHS et al. 2020, SIEMPELKAMP 2020). Demnach handelt es sich bei den hier erhobenen Daten um die *scheinbare Prävalenz*. Dies ist der Anteil sog. „test-positiver“ Tiere bezogen auf die Gesamtheit der getesteten Tiere (CONRATHS et al. 2020). Somit liegt eine mehr oder weniger genaue Schätzung vor, weshalb Konfidenzintervalle für die errechneten Prävalenzen angegeben wurden. Kausale Zusammenhänge, wie bspw. zwischen dem Erregernachweis und dem entsprechenden histomorphologischen Befund im Gehirn und umgekehrt bzw. eine Abwägung eines Gefahrenpotenzials aufgrund spezifischer Erregernachweise, können anhand der erhobenen Daten nur eingeschränkt dargestellt werden. Trotz alledem wird der Einfachheit halber für die folgende Diskussion der erhobenen Daten der Begriff der „Prävalenz“ angewendet.

Ein Ziel war es, einen Überblick über Infektionserreger zu geben, die morphologisch erfassbare Veränderungen im Gehirn und in den Hirnhäuten verursachen können. Dafür wurden von den eingesandten Tieren zur Probenentnahme für die jeweiligen Untersuchungsmethoden ausgewählte Lokalisationen des Gehirns (kaudales Drittel vom Großhirn mit Ammonshorn, mittlerer Anteil vom Kleinhirn und Hirnstammregion im Übergang zur Medulla oblongata) festgelegt. Bei der Probenentnahme wurde darauf geachtet, dass für die unterschiedlichen Untersuchungsmethoden (Histopathologie, Molekularbiologie, direkte kulturelle bakteriologische Untersuchung) jeweils gleichartige, einander entsprechende Gehirnlokalisationen ausgewählt und entnommen wurden, um die jeweiligen Untersuchungsbefunde der benannten Methoden miteinander vergleichen zu können. Da allerdings bei den einzelnen Tieren nur das Gehirn bzw. Proben aus dem Gehirn untersucht worden sind, konnte bei dem Nachweis von Infektionserregern kein Rückschluss gezogen werden, inwieweit es sich grundlegend um lokale, auf das Gehirn begrenzte oder aber um systemische, allgemeine den gesamten Körper betreffende Infektionen gehandelt hat. In Fällen eines ausschließlichen Nukleinsäurenachweises konnte nicht eindeutig bewiesen werden, dass es sich um infektiöses Virus gehandelt hat, welches in der Lage war, sich im Körper zu vermehren und tatsächlich zu einer klinisch-manifesten Erkrankung geführt hätte. Trotz alledem wurde in dieser Arbeit das Vorhandensein von viraler DNA oder RNA im Gehirn als ausreichend für eine Infektion angesehen, selbst wenn in den entsprechend ausgewählten Gehirnlokalisationen parallel kein histomorphologisches Korrelat vorhanden war.

Der diagnostische Wert der Histopathologie allein ist lediglich begrenzt aussagekräftig. Dies zeigten die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse deutlich. Obwohl mittels der eingesetzten Untersuchungsmethoden Infektionserreger nachweisbar waren, lagen zum Teil in den benannten Gehirnlokalisationen keine morphologisch erfassbaren Veränderungen vor. Dies schließt jedoch nicht aus, dass möglicherweise in angrenzenden bzw. anderen Gehirnarealen Läsionen vorlagen und hier nicht befundet worden sind. Darüber hinaus wurden von den einzelnen Gehirnlokalisationen keine Serienschritte angefertigt und untersucht. Daher besteht die Möglichkeit, dass potenziell vorgelegene Veränderungen in angrenzenden Gewebebereichen „übersehen“ und nicht diagnostiziert worden sind. Zudem ist es möglich, dass perakute, ggf. auch systemische Infektionen sich zum Zeitpunkt der Untersuchungen noch nicht im Gehirn manifestiert hatten. Außerdem muss hier erwähnt werden, dass bei der Aufarbeitung von Gehirngewebeproben für die Histologie/Lichtmikroskopie technische Artefakte auftreten (WOHLSEIN et al. 2013), die ohne den Einsatz von histologischen Spezialverfahren nicht von tatsächlich vorliegenden, pathologischen Veränderungen unterschieden werden können. Dies gilt insbesondere für das Auftreten von Vakuolen oder Vakuolisierungen im Neuropil. Ätiopathogenetisch können sie differenzialdiagnostisch auch Folge von Ödemen sein oder bei Demyelinisierungen in der weißen Substanz auftreten. Da in der vorliegenden Arbeit die histomorphologische Auswertung an HE-gefärbten Präparaten erfolgte, konnte nicht unterschieden werden, welche spezifischen Ursachen für die befundeten Vakuolisierungen vorlagen. Daher wur-

den die Begriffe Vakuolisierung und Demyelinisierung gemeinsam deskriptiv verwendet. Spezialfärbungen, wie bspw. eine Luxol-Fast-Blue-Färbung (AESCHT et al. 2010), hätten eine Vakuolisierung bei Demyelinisierung spezifiziert, kamen hier aber nicht zum Einsatz. Aufgrund der großen Anzahl der untersuchten Tiere, der Methodenvielfalt, der Kosten und des Aufwandes mussten jedoch diese Einschränkungen akzeptiert werden. Auch im Zusammenhang mit postmortalen Artefakten ($n=240$), wie der Autolyse, treten Vakuolisierungen in Neuronen, Gliazellen und im Neuropil auf (FINNIE 2016). Bei der Fäulnis zeigen sich im Gehirn u. a. sog. Gasblasen/Spalträume (BROOKS 2016). Lediglich bei Tieren, die bereits der fortgeschrittenen Autolyse und Fäulnis unterlagen ($n=156/240$), wurde auf die Dokumentation degenerativer Prozesse verzichtet. Ähnlich wurden bei Tieren mit akuten Schädel-Hirn-Traumata mit starker Gewebeerstörung/-zertrümmerung ($n=98$) nur histologisch auswertbare Gehirnareale in die Untersuchungen einbezogen. Darüber hinaus muss erwähnt werden, dass es sich bei befundenen reaktiven Veränderungen, wie der Gliose sowie der Satellitose, um sogenannte Zufallsbefunde handeln könnte, die nicht sekundär infolge einer neuronalen Degeneration auftraten und einer Neuronophagie vorausgegangen sind (WOHLSEIN et al. 2013). In diesem Zusammenhang und weil in den eigenen Untersuchungen neuronale Nekrosen nicht in jedem Fall mit einer Neuronophagie diagnostiziert worden sind, könnte eine Koexistenz beider Prozesse insbesondere in den entzündlich veränderten Bereichen „maskiert“ worden sein. Auch ist nicht auszuschließen, dass es sich bei Tieren mit diagnostizierter Satellitose bereits um Übergänge zur Neuronophagie mit frühen Stadien einer neuronalen Degeneration gehandelt hat und die als diese nicht erkannt worden sind.

Da einige eingesandte Tiere vor der Untersuchung teilweise bereits bis zu mehrere Tage tot waren und/oder sich im tiefgefrorenen Zustand befanden, wurde bei Vorliegen von Autolyse- und Fäulnisprozessen bzw. dem Vorhandensein von Gefrierartefakten ($n=109/240$) bei der histopathologischen Untersuchung auf eine Beurteilung möglicher, vorliegender degenerativer Veränderungen verzichtet. Die benannten postmortalen Artefakte schränken die Beurteilbarkeit von degenerativen Läsionen ein bzw. lassen in ausgeprägten Fällen keine Beurteilung dieser zu.

Weiterhin könnte es insbesondere bei diesen Tieren aufgrund einer potenziellen Degradation von Nukleinsäuren zu Einschränkungen bei den eingesetzten molekularbiologischen Untersuchungsmethoden und damit zu fehlenden Erregernachweisen gekommen sein (SCHRADER et al. 2012, BROOKS 2016). Dies könnte u. a. erklären, warum unter Umständen einige der ausgewählten Infektionserreger nicht bei den untersuchten Tieren gefunden werden konnten. Dem wurde durch das Mitführen interner Kontrollen, wie dem Nachweis des beta-Aktin-Gens, versucht vorzubeugen.

Während der direkten, kulturellen, bakteriologischen Untersuchungen wurden die Untersuchungsergebnisse bei tiefgefrorenen und aufgetauten Tieren bzw. Tieren im Zustand von fortgeschrittener Autolyse und Fäulnis sowie bei allen anderen Tieren auch

unter Berücksichtigung eventuell vorliegender vorberichtlicher Angaben, dem Frischzustand des Tieres und den weiteren, v. a. den histopathologischen Befunden, kritisch hinterfragt, beurteilt und interpretiert. Dabei kamen auch Nährmedien zum Einsatz, die schnell wachsende Bakterien, wie *Proteus* spp. (typische Fäulnisbakterien), in ihrem Wachstum hemmen. Dabei handelt es sich um einen Blutagar 5% Schafblut und 4-Nitrophenylglycerin-Zusatz.

Für alle Untersuchungen wurden ausschließlich validierte Nachweismethoden angewendet.

In den Fällen, in denen histopathologische Befunde im Gehirn ohne den Nachweis eines Erregers auftraten, sollten als Ursachen folgende Punkte in Betracht gezogen werden. Die Tiere wurden nur auf das Vorhandensein ausgewählter Erreger untersucht. Es gibt weitaus mehr Infektionserreger, die Meningitiden und/oder Enzephalitiden verursachen können und die für diese Arbeit nicht ausgewählt worden sind, wie bspw. das FSMEV (HAUT et al. 2020), das kanine Adenovirus 1 (GREEN et al. 1930), das kanine Parainfluenzavirus (BAUMGÄRTNER et al. 1982), das Rustrela Virus (MATIASSEK et al. 2022, PFAFF et al. 2022) oder *Enzcephalitozoon cuniculi* (WASSON und PEPPER 2000). Bei Hunden sind zudem auch nicht-infektiöse Ursachen für das Auftreten von Meningitiden/Enzephalitiden beschrieben, z. B. die nekrotisierende Meningoenzephalitis, die granulomatöse Meningoenzephalomyelitis (TALARICO und SCHATZBERG 2010) und die idiopathische eosinophile Meningoenzephalitis (CANTILE und YOUSSEF 2016). Vergleichbare Entitäten sind bei Wildkarnivoren, wie wir sie in dieser Studie untersucht haben, bisher nicht publiziert. Nicht nur Entzündungen, sondern auch Fälle mit Vakuolisierungen des Neuropils können nicht-infektiösen Ursprungs sein (VANDEVELDE et al. 2012, WOHLSEIN et al. 2013). Darüber hinaus wird für einige der ausgewählten Erreger, wie für das WNV, eine kurze Virämie mit nur wenigen Tagen und mit niedrigen Titern beschrieben (ROOT und BOSCO-LAUTH 2019). Daher besteht die Möglichkeit, dass in solchen Fällen möglicherweise virale RNA nicht zuverlässig nachweisbar war, da anzunehmen ist, dass sich potenziell infizierte Tiere nicht in jedem Fall im Stadium einer Virämie befanden. Zuletzt wurden keine spezifischeren Methoden, wie NGS in Kombination mit metagenomischer Analyse verwendet, die infektiöse Antigene als potenzielle Ursache der Veränderungen im Gehirn in derartigen „unklaren“ Fällen hätten identifizieren können.

4.2. Einordnung der eigenen

Untersuchungsergebnisse/Erregernachweise

In dieser Arbeit konnten bei 465 von 1124 untersuchten Tieren Infektionserreger, bei 397 Tieren jeweils ein und bei 68 Karnivoren zwei oder mehr Erreger in Kombination, nachgewiesen werden. Von den für diese Studie ausgewählten Pathogenen wurden CDV, FoxCV, CPV-2, *T. gondii* sowie Nematodenlarven, *L. monocytogenes* und weitere Bakterien gefunden. Alle untersuchten Tiere zeigten negative Untersuchungsergebnisse.

für RABV, WNV, BoDV-1, SuHV-1, CaHV-1 und für *N. caninum*. Im Folgenden werden diese Ergebnisse diskutiert.

4.2.1. Viren

Deutschland ist seit 2008 frei von der terrestrischen **Tollwut** (FLI 2019b), einer anzeigepflichtigen Tierseuche (ANON. 2020a). Jedoch treten vereinzelt Fälle von Tollwut in Deutschland durch illegal eingeschleppte Hunde auf, die aus Ländern stammen, in denen die Seuche aktuell noch weit verbreitet ist, wie z. B. in Russland, der Ukraine oder der Türkei (YON et al. 2019). Zuletzt aufgetreten ist ein solcher Fall in Deutschland im September 2021 durch die Einfuhr eines infizierten Hundes aus der Türkei (ANON. 2021). Durch die eigenen Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass bei den in dieser Studie und im Rahmen des Tollwutmonitorings untersuchten Tieren kein RABV nachweisbar war und somit innerhalb des Untersuchungszeitraumes Sachsen-Anhalt nach den Maßgaben des oben genannten Erlasses als „Tollwutfreie Region“ (ANON. 2011b) bestätigt werden konnte. Andere, differenzialdiagnostisch zu berücksichtigende Virusspezies der Gattung *Lyssavirus*, wie das EBLV -1 und -2, das BBLV und das LLEBV, zirkulieren in Europa nur vereinzelt in Fledermäusen (WALLACE und BLANTON 2020). In Deutschland wird hauptsächlich EBLV-1 nachgewiesen (FLI 2019b, KLEIN et al. 2021). Prinzipiell ist eine Übertragung dieser Lyssaviren von Fledermäusen auf den Menschen oder andere Säugetiere möglich. Dies kommt jedoch sehr selten vor (FOOKS et al. 2021, KLEIN et al. 2021). Der in dieser Arbeit nach den Vorgaben in der amtlichen Methodensammlung eingesetzte IFT eignet sich auch zum Nachweis Fledermaus-assoziiierter Lyssaviren (FLI 2020). Diese konnten im eigenen Untersuchungsgut auch nicht gefunden werden.

Als potenzieller Infektions- und Zoonoseerreger wurde **WNV** in das Untersuchungsspektrum dieser Studie aufgenommen. Bei Rotfüchsen in Spanien konnten in den Jahren 2006 bis 2008 Antikörper gegen das Virus nachgewiesen werden (GUTIÉRREZ-GUZMÁN et al. 2012). Zudem wurden Läsionen im Gehirn eines Wolfswelpen in den USA diagnostiziert und mittels molekularbiologischer Methoden RNA von WNV detektiert (LICHTENSTEIGER et al. 2003). Auch Waschbären konnten in einer Studie experimentell infiziert werden (ROOT et al. 2010). In Deutschland war das Virus offenbar bis zum ersten Nachweis im Jahr 2018, dem Jahr nach der Probennahme der eigenen Untersuchungen, nicht vorhanden (ZIEGLER et al. 2019). Das könnte ein Grund für die negativen Untersuchungsbefunde dieser Studie sein. Jedoch zeigen die Ergebnisse aus der oben aufgeführten Literatur, dass Wildkarnivoren durchaus infiziert werden können. Weiterhin wurden im Jahr 2020 die ersten autochton auftretenden WNV-Infektionen bei Menschen in Deutschland beschrieben (PIETSCH et al. 2020). Eine Einbindung von Wildkarnivoren in das Monitoringprogramm zum WNV, welches zurzeit schon regelmäßig bei Vögeln und Pferden durchgeführt wird (BERGMANN et al. 2022, ZIEGLER et al. 2022), wäre sinnvoll. Somit könnte ein noch besserer Überblick über

die Verbreitung dieses Zoonoseerregers in Deutschland gegeben und ggf. Aspekte zur Epidemiologie dokumentiert/ aufgeklärt werden.

Sachsen-Anhalt ist ein Endemiegebiet für das zoonotische **BoDV-1** (KOLODZIEJEK et al. 2005, RUBBENSTROTH et al. 2019). Im Jahr 2001 wurde in einer französischen Studie BoDV-1-RNA mittels RT-nested-PCR in Gehirnproben von 4 von 59 untersuchten Rotfüchsen detektiert (DAUPHIN et al. 2001). Die Ergebnisse dieser Studie konnten jedoch in nachfolgenden Untersuchungen nicht reproduziert werden und wurden daher kontrovers diskutiert (DÜRRWALD et al. 2006, BOURG et al. 2016). Untersuchungen aus Süddeutschland erbrachten keinen BoDV-1-Antigen-Nachweis in 59 mittels IHC untersuchten Rotfuchsgehirnen. Zudem wurden 32 von 37 seropositiven Blutproben dieser Rotfuchse mittels RT-PCR getestet. Virusgenom konnte allerdings nicht detektiert werden (BOURG et al. 2016). Auch bei den Tieren aus dem eigenen Untersuchungsgut war keine virale RNA nachweisbar. Dennoch stellt das Virus, eine potenzielle Gefahr für den Menschen und empfängliche Tiere dar (NILLER et al. 2020). Es wäre sinnvoll, gerade in Sachsen-Anhalt, als einem Endemiegebiet (KOLODZIEJEK et al. 2005), die Verbreitung des Virus mittels eines breit aufgestellten Monitoringprogrammes weiter zu beobachten, um ggf. bei entsprechendem Anlass auch rechtzeitig Maßnahmen zum Schutz von Mensch und Tier ergreifen zu können. Wildkarnivoren als zu untersuchende Spezies bieten sich dafür an, da sie offensichtlich infizierbar sind (DAUPHIN et al. 2001, BOURG et al. 2016) und Probenmaterial zur Untersuchung aufgrund anderer, bereits bestehender Monitoringprogramme, wie z. B. dem Tollwutmonitoring in Sachsen-Anhalt, verfügbar ist.

Es ist lange bekannt, dass das **SuHV-1** verschiedene Säugetierarten infizieren kann und eine bei histomorphologisch vorhandenen Gehirnläsionen wichtige ätiologische Differenzialdiagnose viral bedingter ZNS-Erkrankungen ist. Schweine und Wildschweine stellen als Hauptwirte ein Virusreservoir für die Infektion von Fehlwirten dar. Diese i. d. R. bei den Fehlwirten tödlich verlaufenden Infektionen können sporadisch auch bei Wildkarnivoren auftreten. Infektionsquellen sind kontaminiertes Fleisch oder infektiöse Kadaver, die gefressen werden, und direkte Kontakte mit infizierten Haus- und Wildschweinen (BITSCH und MUNCH 1971, CARUSO et al. 2014, MORENO et al. 2020). Im eigenen Untersuchungsgut konnte SuHV-1 bei keinem der Tiere nachgewiesen werden, trotz bei Wildschweinen in Sachsen-Anhalt bekannten Seroprävalenzen von 6,8% bis 10,66% (DENZIN et al. 2013a, 2020). Eine mögliche Erklärung wäre, dass bei Wildschweinen Virusvarianten zirkulieren, die eine latente oder subklinische Infektion auslösen und sich aufgrund der guten Anpassung an das Wildschwein nicht kontinuierlich ausbreiten, da das Virus bei solchen Infektionsverläufen nur in geringem Maße ausgeschieden wird (DENZIN et al. 2013a). Da es sich, wie oben benannt, um eine wichtige Differenzialdiagnose zu viral bedingten ZNS-Erkrankungen handelt, könnte es in für Wildkarnivoren bestehende Monitoringprogramme mit aufgenommen werden.

Bei Hunden ist das **CaHV-1** ein potenzieller Enzephalitis-verursachender Erreger (DE-

CARO et al. 2008). Das Virus wurde in die Studie einbezogen, obwohl TRUYEN et al. (1998) nur über sehr niedrige Seroprävalenzen bei Rotfüchsen aus Berlin berichteten. Eine natürliche Infektion bei Rotfüchsen ist zwar bisher nicht beschrieben worden, aber die experimentelle, intravenöse Injektion eines kaninen CaHV-1-Isolates bei adulten Rotfüchsen durch REUBEL et al. (2001) verlief erfolgreich. Alle Tiere zeigten respiratorische Krankheitssymptome und schieden das Virus in der akuten Krankheitsphase über die Sekrete aus Augen, Nase und Rachen sowie aus Vagina bzw. Präputium aus. Drei Tiere starben, eines wurde euthanasiert. Bei diesen vier Tieren konnte mittels PCR CaHV-1-Genom in verschiedenen Geweben, u. a. dem N. trigeminus, nachgewiesen werden. Die restlichen Tiere besaßen nach überstandener Infektion Antikörper. Im zweiten Teil dieser Studie wurden andere Rotfüchse peroral mit einer geringen Virusmenge infiziert, was dem natürlichen Infektionsweg am ehesten entspricht. Hier zeigten die Tiere weder klinische Symptome noch serokonvertierten sie. Somit scheinen Rotfüchse prinzipiell infizierbar zu sein, was mit klinischen Symptomen ähnlichen des Hundes einhergehen kann, jedoch ist dafür dann, aufgrund der in der Literatur geschilderten Studienergebnisse von REUBEL et al. (2001) ein sehr enger Kontakt zwischen den Tieren nötig. In der eigenen Arbeit konnte bei keinem der Tiere CaHV-1 mittels qPCR nachgewiesen werden. Dies entspricht den Ergebnissen der experimentellen Studie von REUBEL et al. (2001) und könnte vermutlich damit in Zusammenhang stehen, dass aktuell eher selten enge Kontakte zwischen Hunden und Rotfüchsen zustande kommen.

In der vorliegenden Arbeit wurde das CDV, das zur Familie der *Paramyxoviridae* gehört, am häufigsten (31,05%) nachgewiesen. Dieses weltweit vorkommende Virus kann ein breites Spektrum von Fleischfressern infizieren, wobei die Morbiditäts- und Mortalitätsraten je nach Tierart und Immunstatus der betroffenen Tiere variieren (DEEM et al. 2000).

In der eigenen Arbeit waren fast ein Drittel der getesteten Tiere CDV-positiv (349/1124; 31,05%). Diese Beobachtung deckt sich mit den Ergebnissen von DENZIN et al. (2013b). Sie fanden bei Rotfüchsen in Sachsen-Anhalt in den Jahren 2010/2011 eine Prävalenz von 30,5% (232/761 Tiere). Zudem berichteten die Autorinnen und Autoren in Niedersachsen im Jahr 2007 von einer Prävalenz von 25,7% und im Jahr 2011 von 36,0%. In anderen Studien in Deutschland wurden ähnliche Prävalenzen mit 37,0% (54/146) in den Jahren 1989 bis 1991 oder 37,5% (6/16) in den Jahren 2013/2014 gefunden (VAN MOLL et al. 1995, BOURG et al. 2016). Allerdings war hier die Anzahl der untersuchten Tiere geringer als in der eigenen Studie. LEMPP et al. (2017) untersuchten 106 Wildkarnivoren aus Schleswig-Holstein immunhistochemisch und konnten mittels ihrer Untersuchungen im Kleinhirn und in weiteren Organen kein CDV-Antigen-positives Tier identifizieren. Somit scheinen sich die Prävalenzen zwischen den geografischen Regionen signifikant zu unterscheiden, was auf unterschiedliche tierische und menschliche Populationsdichten, unterschiedliche Probennahmezeiträume und Testverfahren zurückzuführen sein könnte.

Sowohl speziesunabhängig als auch bei der Einzelbetrachtung von Rotfüchsen und Waschbären wurde CDV in der durchgeführten Studie bei mehr adulten Tieren als bei Jungtieren detektiert. Bei Marderhunden und Dachsen gab es Nachweise ausschließlich bei den Adulten. Ähnliches wurde in Studien mit Rot- und Polarfüchsen sowie Wölfen aus Skandinavien und Spanien berichtet, wo die Zahl der seropositiven erwachsenen Tiere die Zahl der seropositiven Jungtiere überstieg (SOBRINO et al. 2008, ÅKERSTEDT et al. 2010). Eine Ursache hierfür wurde in den aufgeführten Studien nicht benannt.

Bei Hunden sind die Infektionsraten in der Regel bei Jungtieren im Alter von drei bis sechs Monaten am höchsten, da die maternalen Antikörperspiegel absinken (GREENE und VANDEVELDE 2012a). In der eigenen Studie ist einschränkend zu erwähnen, dass weitaus mehr adulte Tiere als Jungtiere untersucht wurden, insbesondere betrifft dies die Waschbären, Marder und Dachse. Von allen untersuchten Tierarten konnte das Virus nur bei Jungtieren von Rotfüchsen (10/44) und Waschbären (1/33) nachgewiesen werden, welche als Spezies in der Studie im Vergleich zu den anderen Tierarten überdurchschnittlich stark vertreten waren.

Obwohl statistisch nicht signifikant, schienen in der vorliegenden Studie weibliche Rotfüchse (39,34% vs. 32,87%), Waschbären (16,67% vs. 14,81%) und Marderhunde (25,00% vs. 16,67%) häufiger betroffen zu sein als männliche Tiere. Dies stimmt mit den Ergebnissen aus Skandinavien überein (ÅKERSTEDT et al. 2010). Hier war die Prävalenz bei adulten weiblichen Rotfüchsen deutlich höher als bei männlichen (Zahlenangaben existieren nicht). Im Gegensatz dazu fanden SOBRINO et al. (2008) in Spanien mehr positive, männliche Rotfüchse (22,2%) als weibliche (9,6%), obwohl hier keine statistische Signifikanz vorlag. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in Übereinstimmung mit der Literatur und auch anhand der eigenen Daten keine Geschlechtsprädisposition für die Infektion mit CDV bei Wildkarnivoren zu existieren scheint.

Bei den eigenen Untersuchungen waren unabhängig von der Tierart überwiegend die Tiere betroffen, die im Winter (Gesamtprävalenz 42,1%) und im Frühjahr (Gesamtprävalenz 38,2%) eingesandt wurden. Dies könnte möglicherweise auf die Lebensweise der Tiere in der Paarungszeit zurückzuführen sein. In dieser Zeit haben hauptsächlich einzelgängerisch lebende Tiere, wie Füchse oder Waschbären, erhöhte innerartliche sowie speziesübergreifende Kontakte und können sich dabei über Se- und Exkrete untereinander infizieren (ROSCOE 1993, VAN MOLL et al. 1995, DEEM et al. 2000). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, dass nicht immunkompetente Jungtiere im Herbst und Winter anfälliger für Infektionen werden. Sie verlieren erstens den Schutz durch maternale Antikörper (CHAPPUIS 1998) und zweitens bewegen sie sich vermehrt fort, um neue Reviere zu finden (DJV 2020). Zudem ist im Winter und Frühjahr die Verfügbarkeit von Nahrungsquellen eingeschränkt, was die Tiere schwächen und sie anfälliger für Infektionen machen könnte.

Nach den eigenen, gewonnenen Erkenntnissen kommt CDV in allen Landkreisen und kreisfreien Städten von Sachsen-Anhalt vor, mit den höchsten Anteilen in den südli-

chen und zentralen Gebieten. Auch DENZIN et al. (2013b) berichteten über das Vorkommen des Virus im gesamten Bundesland. Sie berechneten jedoch das relative Risiko für den Nachweis von CDV-positiven Tieren und stellten eine inhomogene, regionale Verteilung sowie ein etwas höheres Risiko im westlichen Teil Sachsen-Anhalts fest. Auch die eigenen Ergebnisse zeigen eine inhomogene Verteilung von CDV-positiven Tieren. Dies kann allerdings auch auf die unterschiedliche Anzahl von Tieren zurückzuführen sein, die von den einzelnen Landkreisen/kreisfreien Städten eingesandt wurden. Die eigenen Daten zeigen, dass das Virus in anderen Gebieten häufiger gefunden wurde als zuvor von DENZIN et al. (2013b) festgestellt. Dies könnte auf eine weitere Ausbreitung des Erregers hindeuten. Die eigene Studie wurde jedoch sechs Jahre später durchgeführt. Sie gibt somit nur Aufschluss über das in den Jahren 2016 und 2017 eingesandte Tiergut. Im Hinblick auf eine veränderte Prävalenz wäre eine langfristige Überwachung auf der Grundlage einer festgelegten Anzahl von Tieren, die von jedem Landkreis/jeder kreisfreien Stadt eingesandt werden sollten, von Vorteil. So könnte ein Überblick über die Prävalenz in der Gesamtpopulation der Wildkarnivoren in Sachsen-Anhalt gewonnen werden.

Bei der nervösen Form der Staupe können histopathologisch verschiedene morphologisch nachweisbare entzündliche und/oder nicht-entzündliche Veränderungen in der weißen und/oder grauen Substanz auftreten. Dazu gehören perivaskulär akzentuierte oder parenchymatöse Enzephalitiden, die Gliose, neuronale Nekrose, Neuronophagie sowie Vakuolisierungen des Neuropils und Demyelinisierungen in der weißen Substanz. Außerdem können intranukleäre und/oder intrazytoplasmatische eosinophile Einschlusskörperchen, u. a. in Neuronen oder Astrozyten, vorkommen (NESSELER et al. 1997, 1999, BEINEKE et al. 2009).

Bei mehr als der Hälfte der in der eigenen Studie untersuchten CDV-positiven Tiere (205/349) fanden sich histopathologische Veränderungen in verschiedenen Gehirnregionen. Dabei trat am häufigsten eine geringgradige, multifokale, nicht-eitrige, lymphoplasmazelluläre Meningoenzephalitis, v. a. im kaudalen Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm, auf. Die Entzündung war meistens mit anderen reaktiven und degenerativen Veränderungen kombiniert. Bei den eigenen Untersuchungen waren dies vornehmlich die Gliose und/oder eine Vakuolisierung des Neuropils/eine Demyelinisierung der weißen Substanz. Insgesamt entspricht dies den in der Literatur beschriebenen typischen histopathologischen Befunden einer nervösen Verlaufsform der Staupe (SUMMERS und APPEL 1987, WÜNSCHMANN et al. 1999, BEINEKE et al. 2009). Bei keinem der untersuchten Tiere wurden die für eine Infektion mit CDV typischen Einschlusskörperchen im Gehirn gefunden. In einer Studie mit 100 mit CDV infizierten Hunden konnten bei nur 20% von ihnen Einschlusskörperchen im Gehirn nachgewiesen werden. Wesentlich häufiger gelang der Nachweis in Zellen von Tonsillen und Lymphknoten (KUBO et al. 2007). Diese Organe wurden in dieser Arbeit nicht untersucht. Daher könnte die Wahrscheinlichkeit, Einschlusskörperchen zu finden, etwas geringer gewesen sein. Zudem hängt der histopathologische Nachweis von intrazellu-

lären Einschlusskörperchen vom zeitlichen Verlauf der Infektion ab. In der Literatur wird beschrieben, dass die meisten Einschlusskörperchen zwischen zehn und vierzehn Tagen nach der Infektion auftreten und nach fünf bis sechs Wochen *post infectionem* wieder verschwinden (CASWELL und WILLIAMS 2016).

Bei etwa 40% der CDV-positiven Tiere der eigenen Studie konnten keine histopathologischen Veränderungen gefunden werden. Diese Tiere könnten sich entweder in der virämischen Phase der Infektion, ohne morphologisch nachweisbare Schädigung des ZNS (APPEL 1969), oder in der akuten Phase der neuronalen Infektion, mit nur minimalen bis leichten lokalen Veränderungen, befunden haben (SUMMERS et al. 1979), die bei den eigenen Untersuchungen nicht erfasst worden sind. Die Möglichkeit, eine katarrhalische und/oder systemische Form zu diagnostizieren, bestand nicht. Zum Einen wurden nur ausgewählte Gehirnareale untersucht. Von diesen wurden zudem keine histologischen Serienschritte angefertigt. Zum Anderen sind keine weiteren Organe untersucht worden, in denen sich eine CDV-Infektion manifestieren kann.

Die weite Verbreitung von CDV stellt eine Gefahr für Hunde und andere empfängliche Tierarten dar, da das Virus von infizierten Wildkarnivoren über alle Se- und Exkrete leicht übertragen werden kann (DEEM et al. 2000, BEINEKE et al. 2009). Somit scheint es sinnvoll, das Virus im Rahmen eines Monitoringprogrammes weiterhin, insbesondere dessen Verbreitung zu beobachten und eventuell auftretende Wirtswechsel schnellstmöglich wahrnehmen zu können.

In der durchgeführten Studie waren 72 Tiere positiv für das **CPV-2** und seine antigenetischen Varianten. Als bekannter enterischer Erreger gehört CPV-2 zur Spezies *Carnivore Protoparvovirus 1* und kann viele Fleischfresserarten infizieren (DECARO und BUONAVOGLIA 2012, COTMORE et al. 2019). Darüber hinaus gibt es Berichte über Hauterkrankungen (FAVROT et al. 2000), Myokarditis (HAYES et al. 1979) und neurologische Anomalien (JOHNSON und CASTRO 1984, AGUNGPRIYONO et al. 1999, SCHAUDIEN et al. 2010), die ebenfalls durch das Virus verursacht werden. Hinweise auf das Vorhandensein von CPV-2 in der Wildtierpopulation in Deutschland liefern die Nachweise von Antikörpern in Seren von klinisch unauffälligen Rotfüchsen (Prävalenz 9% bis 13%), Marderhunden (Prävalenz 6%) und Mardern (Prävalenz 31%) mittels HAH und von DNA in Dünndarmproben von zwei weiteren ebenfalls klinisch unauffälligen Rotfüchsen mittels PCR (TRUYEN et al. 1998, FRÖLICH et al. 2005).

Bei etwa 6% aller untersuchten Tiere in der vorliegenden Arbeit verlief der CPV-2-DNA-Nachweis positiv. Bei Waschbären erreichte die Prävalenz mit 13,73% den höchsten Wert. Dagegen lag sie bei den übrigen Tierarten zwischen 3 und 9%. Weder BOURG et al. (2016) noch LEMPP et al. (2017) konnten das CPV-2-Antigen in Gehirnen von Wildkarnivoren mittels IHC nachweisen. Einschränkend muss gesagt werden, dass die in der Literatur dokumentierten Prävalenzen aufgrund des nicht-standardisierten Probenmaterials und der unterschiedlichen Testmethoden nicht direkt mit den Resultaten

dieser Studie verglichen werden können. Die eigenen Ergebnisse weisen aber auf eine Zirkulation des Virus in der Population der Wildkarnivoren in Sachsen-Anhalt hin.

Ein alters- oder geschlechtsabhängiger Nachweis des Erregers lag in der eigenen Studie nicht vor. Dies deckt sich mit den serologischen Befunden von SOBRINO et al. (2008), die in Spanien 1,7% adulte und 3,8% juvenile sowie 3,3% männliche und 5,5% weibliche Rotfüchse mit Antikörpern gegen CPV-2 fanden. Die Prävalenzen bei männlichen (6,68%) und weiblichen (6,04%) Tieren in unserer Studie waren sehr ähnlich zu denen, die die spanische Arbeitsgruppe schilderte. In der eigenen Studie wurde CPV-2 am häufigsten bei Tieren nachgewiesen, die im Herbst (Rotfüchse und Waschbären) und im Winter (Marderhunde und Dachse) eingesandt wurden. Dies könnte auf das Absinken der maternalen Antikörpertiter bei jungen Tieren aus dem entsprechenden Jahr zurückzuführen sein, wie es für mit CPV-2 infizierte Wildsäugetiere berichtet wurde (BARKER und PARRISH 2001). Zu diesem Zeitpunkt scheint die Prävalenz klinisch auffälliger Parvovirus-Infektionen höher zu sein. Dennoch waren in den eigenen Untersuchungen nur wenige Tiere überhaupt positiv für CPV-2. Daher ist es schwierig, endgültige Schlussfolgerungen auf einen möglichen Einfluss von Alter, Geschlecht oder Jahreszeit auf das Auftreten einer Parvovirusinfektion/-erkrankung ziehen zu können. Außerdem war die Anzahl der eingesandten Jungtiere viel geringer als die der untersuchten adulten Tiere. Zudem wurden nur juvenile Rotfüchse überhaupt positiv getestet.

Der Erreger wurde nicht in allen Landkreisen/kreisfreien Städten von Sachsen-Anhalt nachgewiesen, und dort, wo DNA detektiert werden konnte, waren die Fallzahlen gering. TRUYEN et al. (1998) fanden zwischen 1991 und 1995 im Landkreis Prignitz, der im Norden an Sachsen-Anhalt angrenzt, einen positiven Rotfuchs mittels PCR und weitere serologisch positive Rotfüchse mittels HAH. Es ist jedoch aufgrund der bisher fehlenden Daten aus Sachsen-Anhalt nicht bekannt, ob das Virus aus Brandenburg nach Sachsen-Anhalt eingeschleppt wurde und sich dann hier verbreitet hat, ob es von Sachsen-Anhalt nach Brandenburg gelangt sein könnte oder ob zwei voneinander unabhängige potenzielle Infektionsgeschehen vorlagen.

Fast ein Drittel der CPV-2-positiven Tiere zeigte histopathologisch erfassbare Veränderungen im Gehirn. Meistens handelte es sich um eine geringgradige, multifokale, nicht-eitrige, lymphoplasmazelluläre Meningitis oder Meningoenzephalitis im kaudalen Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm. Häufig traten Kombinationen mit anderen reaktiven und/oder degenerativen Veränderungen, wie einer Gliose und/oder einer Vakuolisierung des Neuropils bzw. Demyelinisierung der weißen Substanz auf. Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein, in denen ebenfalls nicht-eitrige Meningitiden oder Enzephalitiden sowie Vakuolisierungen im Neuropil bei jungen Hunden und bei einer mit CPV-2 infizierten Katze gefunden wurden (SCHWAB et al. 2007, SCHAUDIEN et al. 2010).

In der hier durchgeführten Studie wiesen fast zwei Drittel der CPV-2-positiven Tiere

keine histopathologisch nachweisbaren Veränderungen im Gehirn auf. Dieser Befund würde einerseits die Hypothese anderer Arbeitsgruppen stützen, wonach Virus-DNA noch lange nach dem Abklingen der Infektion zu finden ist (ELIA et al. 2007, DUARTE et al. 2013, CALATAYUD et al. 2019) und evtl. ehemals vorgelegene ZNS-Läsionen dann zum Zeitpunkt der Untersuchungen nicht mehr nachweisbar waren. Außerdem wäre es möglich, dass virale DNA während der Virämie über Blutzellen ins Gehirn transportiert worden ist, ohne dass morphologisch sichtbare Veränderungen im Gehirn auftraten. Andererseits könnten die Tiere auch subklinisch infiziert gewesen sein. Ob die in dieser Arbeit untersuchten und positiv getesteten Tiere typische Befunde einer Gastroenteritis aufwiesen, wurde nicht untersucht, da dies nicht Teil der Studie war. Zudem lagen keine vorberichtlichen Daten über CPV-2-spezifische, klinische Symptome vor. Die eigenen Ergebnisse zeigen aber, dass die hier positiv getesteten Tiere sicherlich infiziert waren, da virale DNA im Gehirnparenchym und/oder im Blut des Gehirns nachgewiesen werden konnte. Darüber hinaus ist aus der Literatur bekannt, dass sich CPV-2 zunächst im lymphatischen Gewebe des Oropharynx, in den Mesenteriallymphknoten und im Thymus vermehrt. Von dort breitet es sich über eine Virämie in den Darm und andere Organe aus (GREENE und DECARO 2012c).

In den Gehirnen von etwa 7% aller hier untersuchten Tiere wurde das **FoxCV** nachgewiesen. Das Virus gehört zur Familie *Circoviridae*, zur Gattung *Circovirus* und zur Art *Canines Circovirus* (BREITBART et al. 2017). FoxCV und das eng verwandte kaninene *Circovirus* (DogCV, ROSARIO et al. 2017) sind beide hauptsächlich bei Hunden, aber auch bei Rot-, Polarfüchsen und Wölfen sowie bei Dachsen beschrieben worden (ZACCARIA et al. 2016, URBANI et al. 2020). Bei Hunden sind sie mit verschiedenen Krankheitsbildern assoziiert, wie hämorrhagischer Gastroenteritis, Vaskulitis und granulomatöser Lymphadenitis (LI et al. 2013, DECARO et al. 2014, HSU et al. 2016, THAIWONG et al. 2016, ANDERSON et al. 2017, DOWGIER et al. 2017, GENTIL et al. 2017, KOTSIAS et al. 2018, PIEWBANG et al. 2018, NIU et al. 2020). In diesen Studien ist das Virus jedoch auch bei klinisch gesunden Tieren gefunden worden. Darüber hinaus wurde es gelegentlich zusammen mit anderen Viren, wie CPV-2, CDV, kaninen Coronaviren, kaninen Adenoviren Typ 1 und 2 oder weiteren verschiedenen bakteriellen oder parasitären Erregern gefunden (LI et al. 2013, HSU et al. 2016, THAIWONG et al. 2016, ANDERSON et al. 2017, DOWGIER et al. 2017, KOTSIAS et al. 2018, PIEWBANG et al. 2018). Daher ist nicht eindeutig geklärt, ob die beschriebenen Befunde durch das FoxCV/DogCV allein, durch die anderen, aufgeführten Erreger oder durch die Immunsuppression durch das FoxCV/DogCV und die anschließende Verstärkung der Wirkung der anderen Erreger verursacht wurden oder durch eine synergistische Wirkung aller anwesenden Krankheitserreger bedingt waren.

Mittels der durchgeführten Untersuchungen wurde FoxCV in den Gehirnen von 77 Tieren, und hier vorrangig bei Rotfüchsen, detektiert. Bisher blieben Nachweisversuche bei Wildkarnivoren in Deutschland erfolglos (LEMPPEL et al. 2017). In den Jahren 2009 bis 2013 wurde das Virus erstmals in Großbritannien mit Prävalenzen zwischen 46,7%

und 76,5% beschrieben und in Gehirnen von Rotfüchsen mit Meningoenzephalitiden mittels molekularbiologischer Methoden gefunden und anschließend mittels *in situ*-Hybridisierung bestätigt (BEXTON et al. 2015). In Italien und Skandinavien wurde mit molekularbiologischen Methoden DNA von FoxCV und DogCV bei erlegten/tot aufgefundenen, klinisch unauffälligen Wildkarnivoren mit Prävalenzen zwischen 0% und 26,4% in Kot- und Organproben nachgewiesen (ZACCARIA et al. 2016, DE ARCAN- GELI et al. 2020).

Interessanterweise schien das Virus wesentlich früher in der Wildtier- als in der Hundepopulation zu zirkulieren. Während die Erstbeschreibung bei Hunden aus dem Jahr 2012 stammt (KAPOOR et al.), gelang bei einer retrospektiven Studie aus Skandinavien der Nachweis von DNA in Proben aus den Jahren 1996 bis 2001. Die darin untersuchten Proben stammten von Leber und Milz erlegter Polarfüchse ohne Angaben vorberichtlicher klinischer Daten (URBANI et al. 2020). Je nach angewandter Testmethode bzw. untersuchtem Probenmaterial und geografischer Region werden in der oben angegebenen Literatur unterschiedliche Prävalenzdaten von 0% bis 76,5% für das Auftreten des Virus benannt.

Bei den hier untersuchten, adulten (6,90%) und juvenilen (6,25%; nur Rotfüchse) Tieren wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz festgestellt. Im Gegensatz dazu waren in einer Studie aus dem Vereinigten Königreich nur adulte Rotfüchse (17/17) mit neurologischen Symptomen mittels verschiedener Nachweismethoden positiv für das FoxCV. Wohingegen Jungtiere (46,7%) und Adulte (53,3%) jeweils ohne neurologische Krankheitszeichen ähnliche Prävalenzen zeigten (BEXTON et al. 2015). In Italien waren 13 von 18 untersuchten und positiv-getesteten Individuen Jungtiere (ZACCARIA et al. 2016).

Während in der eigenen Studie keine altersabhängigen Unterschiede zwischen dem Auftreten einer FoxCV-Infektion verzeichnet werden konnten, gibt es in der Literatur hingegen sehr variable Berichte zum Auftreten von FoxCV und DogCV bei Erwachsenen und Jungtieren. Außerdem war die Anzahl der eingesandten Jungtiere ($n=80$) deutlich geringer als die Anzahl der adulten Tiere ($n=1044$). In der eigenen Studie waren kaum Unterschiede hinsichtlich des FoxCV-Nachweises zwischen männlichen (7,14%) und weiblichen (6,46%) Tieren zu verzeichnen. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Berichten aus dem Vereinigten Königreich, Italien und Skandinavien. Auch hier unterschieden sich die Prävalenzen zwischen den beiden Geschlechtern nur geringfügig (BEXTON et al. 2015, ZACCARIA et al. 2016, URBANI et al. 2020). Aufgrund der geringen Anzahl an FoxCV-positiven Tieren in der eigenen Studie konnte kein möglicher Einfluss, weder von Alter noch von Geschlecht, auf eine mögliche Infektion festgestellt werden.

Unabhängig von der Tierart wurde der Erreger am häufigsten in dieser Arbeit im Herbst nachgewiesen. Bei Betrachtung der einzelnen Tierarten wurde FoxCV bei Rotfüchsen am häufigsten im Sommer und bei Marderhunden und Dachsen am häufigsten im Winter gefunden. In der Literatur ist bisher ein jahreszeitlicher Einfluss auf das

Auftreten dieser Infektion nicht beschrieben worden, sodass davon auszugehen ist, dass diese unabhängig von den Jahreszeiten vorzukommen scheint.

Die eigenen Untersuchungen zeigen, dass der Erreger nicht in allen sachsen-anhaltinischen Landkreisen vorkommt, und wenn, dann mit geringer Prävalenz. Dies ist der erste offizielle Nachweis von FoxCV-DNA in diesem Bundesland. Um weitere Erkenntnisse zur Epidemiologie des Virus bei Wild- und Haustieren zu gewinnen, wären weitere und v. a. Langzeitstudien sinnvoll, sodass das FoxCV auch in ein entsprechendes Monitoringprogramm bei Wildkarnivoren aufgenommen werden sollte. Anhand der dabei gewonnenen Daten kann zudem abgeschätzt werden, inwieweit das Virus möglicherweise auch eine potenzielle Gefahr für andere Wild-, Haus- und Zootiere und den Menschen darstellt.

In dieser Arbeit wurden bei der Hälfte der FoxCV-positiven Tiere (42/77) histopathologisch erfassbare Veränderungen im Gehirn gefunden. Dabei traten am häufigsten geringgradige, multifokale, nicht-eitrig lymphoplasmazelluläre Entzündungen im kaudalen Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm auf. Die Entzündungen waren häufig mit anderen reaktiven und/oder degenerativen Veränderungen, wie einer Gliose, Satellitose und/oder einer Vakuolisierung des Neuropils kombiniert. Die histopathologischen Befunde sind ähnlich denen von BEXTON et al. (2015). Diese diagnostizierten nicht-eitrig Meningoenzephalitiden und andere reaktive Veränderungen, wie Gliosen und Satellitosen, zudem neuronale Nekrosen mit Neuronophagie bei mit FoxCV infizierten Wildkarnivoren. Aufgrund der begrenzten Datenlage in der Literatur und da die Tiere häufig parallel zusätzlich auch durch andere Erregernachweise gekennzeichnet waren, ist bisher unklar, ob im Gehirn oder in anderen Organen tatsächlich durch das FoxCV infektionsbedingt morphologisch nachweisbare Veränderungen auftreten können. Dies erklärt möglicherweise, warum die andere Hälfte der FoxCV-positiven Tiere (35/77) in der eigenen Studie zum Zeitpunkt der Untersuchungen keine histomorphologisch sichtbaren Läsionen in den von uns untersuchten Gehirnlokalisationen aufwiesen.

4.2.2. Bakterien

In der eigenen Studie wurden alle Wildkarnivoren u. a. auch auf das mögliche Vorhandensein von potenziell pathogenen Bakterien untersucht. Bei 20 Tieren waren verschiedene Spezies nachweisbar, unter ihnen neun mit zoonotischem Potenzial, die eine mögliche Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellen können. Bei acht dieser neun Tiere konnte zudem virale Nukleinsäure detektiert werden (*L. monocytogenes* und CDV $n=3$; *L. monocytogenes*, CDV und FoxCV $n=1$; *Salmonella enterica* subsp. *enterica* und CDV $n=3$; *Yersinia enterocolitica* und FoxCV $n=1$; *Salmonella enterica* subsp. *diarizonae* ohne weiteren Nukleinsäurenachweis $n=1$). Füchse und andere Karnivoren sind als Reservoir für zoonotische bakterielle Erreger bekannt und können an deren Verbreitung als subklinisch infizierte Erregerträger beteiligt sein (KRUSE et al. 2004, FERROGLIO 2012b, GAFFURI und HOLMES 2012, NAJDENSKI und SPECK 2012).

NOWAKIEWICZ et al. (2016) untersuchten Rektalabstriche von Wildkarnivoren aus einem Tollwutmonitoringprogramm in Polen. Hierbei wurden u. a. *L. monocytogenes*, *Salmonella* spp. und *Yersinia enterocolitica* mit Prävalenzen von 4,75%, 4,51% bzw. 2,37% nachgewiesen (NOWAKIEWICZ et al. 2016). Unter Berücksichtigung der Daten aus der Literatur zeigen die eigenen Ergebnisse, dass Wildkarnivoren auch in Sachsen-Anhalt Träger dieser Erreger sind und sie offenbar verbreiten können.

Fälle von Meningoenzephalitiden, die durch *L. monocytogenes* verursacht werden, wurden für Marderhunde und Pumas (AOYAGI et al. 2000, LANGOHR et al. 2006) beschrieben. In diesen Berichten zeigten die Tiere typische, morphologisch erfassbare Läsionen infolge von Entzündungen im Gehirn, die bei den eigenen untersuchten Tieren nicht gefunden werden konnten. Es wurden weder eitrige oder eitrig-nekrotisierende Entzündungsherde noch Mikroabszesse beobachtet. Insbesondere der Hirnstamm, der typischerweise betroffen ist, wies keine derartigen Läsionen auf. Daher scheint der Nachweis von *L. monocytogenes* im Gehirn der untersuchten Wildkarnivoren hier nur ein zufälliger Befund zu sein. Die eigenen histopathologischen Untersuchungsergebnisse (nicht-eitrige Entzündungen mit weiteren reaktiven und / oder degenerativen Veränderungen) passen eher zu Läsionen, die durch Viren verursacht werden, welche parallel nachgewiesen und bereits in den vorhergehenden Abschnitten beschrieben wurden.

Tiere, bei denen weitere Bakterien mit zoonotischem Potenzial, wie *Salmonella* spp. und *Yersinia enterocolitica*, isoliert werden konnten sowie alle anderen Tiere mit Nachweis von Bakterien, wie *Escherichia coli*, *Pasteurella canis* oder *Streptococcus canis*, zeigten entweder keine morphologisch erfassbaren histopathologischen Veränderungen oder nicht-eitrige Entzündungen in den untersuchten Gehirnlokalisationen. Das Fehlen typischer, durch Bakterien bedingter Läsionen im Gehirn / in den Meningen könnte möglicherweise durch das potenzielle Vorhandensein einer bakteriellen Septikämie mit plötzlichem Tod erklärt werden. Weiterhin ist es möglich, dass Läsionen in anderen, in dieser Studie nicht untersuchten Bereichen des Gehirns vorhanden waren oder dass es sich um eine perakute Infektion ohne morphologisch erfassbare Befunde im Gehirn gehandelt hat. Die vorgelegenen, nicht-eitrigen Entzündungsprozesse sind, bei gleichzeitigem Nachweis von Virusgenom (CDV und / oder FoxCV), sicherlich infolge einer Koinfektion mit den nachgewiesenen Viren zu werten. Darüber hinaus könnte es sich möglicherweise auch um eine Kontamination des Gehirns mit Bakterien während der Präparation gehandelt haben. Die meisten der gefundenen Bakterien kommen ubiquitär in der Umwelt oder als Kommensalen vor (LOW und DONACHIE 1997, FERROGLIO 2012a, GAFFURI und HOLMES 2012, HANDELAND et al. 2012, NAJDENSKI und SPECK 2012, SPECK 2012) und könnten daher beim Eröffnen der Schädelkalotte vom Fell auf die Oberfläche des Gehirns übertragen worden sein. Zur Verifizierung wären hier weiterführende, bakteriologische Untersuchungen weiterer Organe (z. B. von Lunge, Leber, Nieren) notwendig gewesen, um potenzielle, generalisiert auftretende bakterielle Allgemeininfektionen diagnostizieren zu können. Diese waren jedoch im

eigenen Studiendesign nicht vorgesehen.

Streptococcus canis wurde in dieser Arbeit bei einem Tier kombiniert mit typischen histomorphologischen Veränderungen nachgewiesen. Es wurde eine hochgradige, multifokale, eitrige Meningoenzephalitis im Großhirn, Ammonshorn und Hirnstamm diagnostiziert. Ähnliche Fälle von Meningoenzephalitiden mit potenziell hämatogener Ausbreitung von anderen Entzündungsherden her und auch direkt entstandene Entzündungen über offene Schädeltraumata bzw. sich ausbreitende entzündliche Prozesse von den Nasennebenhöhlen oder vom Innenohr her auf das Gehirn wurden bei Hunden beschrieben (CIZINAUSKAS et al. 2001). In der mir zugänglichen Literatur ist bisher kein Fall einer durch Streptokokken hervorgerufenen Meningoenzephalitis bei Wildkarnivoren dokumentiert.

4.2.3. Parasiten

Infektionen mit *T. gondii*, einem zoonotischen protozoären Erreger, sind bei Wildkarnivoren, wie Rotfüchsen oder Waschbären, häufig, da diese als Zwischenwirte fungieren. Bei diesen Tieren können parasitär bedingte Läsionen im ZNS und weiteren Organen auftreten. Abhängig von Immunstatus, Infektionsdosis sowie Grad und Lokalisation der durch die Parasiten hervorgerufenen Gewebeschäden, können infizierte Tiere auch nur klinisch unauffällige Träger sein (DUBEY und LAPPIN 2012). In dieser Studie waren die Gehirnproben von vier von 15 ausgewählten und immunhistochemisch untersuchten Tieren positiv für *T. gondii*-Antigen und durch eine granulomatöse Entzündung gekennzeichnet. Alle diese Tiere waren zusätzlich positiv für CDV und / oder FoxCV-Genom. Es wird angenommen, dass sich *T. gondii* hier als Sekundärerreger mit Enzephalitis, nach primärer Virusinfektion mit potenziell damit einhergehender Immunsuppression, wie auch in der Literatur bei Mensch und Tier beschrieben (DUBEY 2004, LINDSAY und DUBEY 2020, DUBEY 2021c), manifestieren konnte.

In einer früheren Studie aus Sachsen-Anhalt aus dem Jahr 2010 zeigten 84,7% von 176 getesteten Rotfüchsen im Immunoblot Antikörper in Gewebeflüssigkeiten. Im Lungengewebe, das mittels PCR untersucht wurde, waren dagegen nur 13,4% positiv (HERRMANN et al. 2012). Verschiedene Studien zeigen in Europa je nach Probenmaterial und genutztem Testverfahren stark variierende Prävalenzen (zwischen 2% und 100%; BUXTON et al. 1997, HŮRKOVÁ und MODRÝ 2006, MURPHY et al. 2007, SOBRINO et al. 2007, ÅKERSTEDT et al. 2010, DE CRAEYE et al. 2011, VERIN et al. 2013, FERROGLIO et al. 2014, TURČEKOVÁ et al. 2014, BÁRTOVÁ et al. 2015). Somit ist *T. gondii* in Europa weit verbreitet. Die Prävalenz scheint insbesondere bei Fleischfressern durch den Verzehr infizierter Beutetiere viel höher zu sein als bei anderen Tierarten, die sich bspw. durch die Aufnahme von mit Oozysten kontaminiertem Wasser oder durch Kontakt mit kontaminiertem Erdreich infizieren (SMITH und FRENKEL 1995). Die meisten Studien beziehen sich auf serologische Daten, da davon ausgegangen wird, dass nur eine geringe Anzahl von Zysten im Gewebe, wie dem Gehirn oder dem Herzmuskel, vorhanden sind und die Wahrscheinlichkeit, diese histopathologisch zu finden, ge-

ring ist (ESTEBAN-REDONDO et al. 1999). In einer Studie aus Irland wiesen weniger als die Hälfte der seropositiven Tiere histopathologisch erfassbare Veränderungen im Gehirn auf. Eine durch diese Parasiten hervorgerufene Enzephalitis wurde nur bei weniger als 20% der Tiere mit Antikörpern festgestellt (MURPHY et al. 2007). Da in der eigenen Studie keine serologischen Tests durchgeführt wurden, besteht wegen der in der Literatur benannten Untersuchungsergebnisse grundsätzlich die Möglichkeit, dass nicht alle infizierten Tiere identifiziert werden konnten. Wie bereits erwähnt, wurden zudem nur ausgewählte Gehirnlokalisationen lichtmikroskopisch untersucht. In zukünftigen Studien sollten daher bestenfalls IHC oder PCR mit serologischen Untersuchungen kombiniert werden, um die Verbreitung des Erregers in Sachsen-Anhalt zu erfassen. Dies erscheint sinnvoll, da die hier untersuchten Wildkarnivoren aufgrund ihrer Lebens- und Ernährungsweise als Indikator einerseits für die Verbreitung des Parasiten und andererseits für die Kontamination der Umwelt mit *T. gondii* angesehen werden können (FERROGLIO et al. 2014).

Neospora caninum, eine morphologische Differenzialdiagnose zu *T. gondii*-Zysten im Gehirn, war in der eigenen Studie mittels qPCR bei keinem Tier nachweisbar. Dieses Ergebnis stimmt mit den Resultaten von CONSTANTIN et al. (2011) überein, die ebenfalls keine *N. caninum*-DNA in 528 Gehirnproben von Rotfüchsen aus Deutschland mittels qPCR gefunden haben. Dagegen gibt es einzelne Fallberichte von klinisch manifesten Erkrankungen bei Rotfüchsen, Waschbären, Blaufüchsen und einem Baumrarder (LEMBERGER et al. 2005, YU et al. 2009, DUBEY et al. 2014, DONAHOE et al. 2015).

Bei 17 weiteren Tieren dieser Studie konnten lichtmikroskopisch im Gehirn entzündliche Prozesse identifiziert werden, die durch den Befall mit **Nematodenlarven** hervorgerufen wurden. Während der somatischen Migration können die Larven eine zerebrospinale Nematodose mit granulomatöser oder eosinophiler Entzündung oder hämorrhagischer Malazie im ZNS verursachen. Dies kann je nach Lage und Größe der Läsionen zu neurologischen Symptomen führen (CANTILE und YOUSSEF 2016). Ähnliche pathologische Befunde werden für wandernde Larven von *Baylisascaris procyonis* (LARSON und GREVE 1983, EVANS 2002), *Angiostrongylus vasorum* (ELENI et al. 2014, DE LIBERATO et al. 2017, PASSANTINO et al. 2017) oder Ascaridenlarven (HAMIR et al. 1999) beschrieben. In der eigenen Studie konnte bei sechs der Tiere mit morphologisch im Gehirn erfassten Nematodenlarven auch ein Genomnachweis für CDV oder CDV und CPV-2 erfolgen, der in vier Fällen zudem mit nicht-entzündlichen reaktiven bzw. degenerativen Gehirnveränderungen assoziiert gewesen ist. Alle 17 Tiere zeigten eine durch die Nematoden hervorgerufene, granulomatöse Entzündung in verschiedenen Gehirnlokalisationen. Dies stimmt mit Beschreibungen in der Literatur überein (HAMIR et al. 1999, ELENI et al. 2014, CANTILE und YOUSSEF 2016, DE LIBERATO et al. 2017, PASSANTINO et al. 2017). Eine Bestimmung der Spezies anhand der Histomorphologie wurde hier nicht durchgeführt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Auffinden von Nematodenlarven in dieser Studie lediglich einen Zufallsbefund bei der lichtmikroskopischen Untersuchung war.

4.2.4. Nachweis mehrerer Infektionserreger

In der eigenen Studie gab es 68 Tiere, bei denen mehrere verschiedene Infektionserreger nebeneinander gefunden werden konnten (verschiedene Viren, Viren mit Bakterien, Viren mit Parasiten). Histopathologische Veränderungen traten im Gehirn unabhängig von der Erregerkombination bei rund 70% der untersuchten Tiere auf (48/68). In erster Linie wurden für eine Virusinfektion typische Befunde erhoben. So lagen nicht-eitrige Entzündungen zusammen mit anderen reaktiven und/oder degenerativen Befunden vor. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass es mittels der angewandten Methoden nicht möglich war, zu bestimmen, welcher der nachgewiesenen Erreger primär vorhanden gewesen ist. Es ist anzunehmen, dass Viren das Eindringen von Bakterien oder Parasiten erleichtert haben, da v. a. ubiquitär vorkommende Bakterien und auch Parasiten als potenzielle sekundäre Erreger bei einer zugrunde liegenden Virusinfektion beschrieben sind (LOW und DONACHIE 1997, DUBEY und LAPPIN 2012, JANG et al. 2017).

Die Ergebnisse der eigenen Studie zeigen, dass diese bei allen Tieren mit Virusgenomnachweisen und parallel zu findenden histopathologischen Befunden im Gehirn grundsätzlich sehr ähnlich und untereinander vergleichbar sind. Anhand dieser doch eher unspezifischen Befunde konnte kein Rückschluss auf das potenziell verursachende Virus gezogen werden. Dies war auch bei Vorhandensein viral bedingter Koinfektionen nicht möglich. Daher konnten mittels der Histopathologie die an der Infektion beteiligten verschiedenen Viren nicht identifiziert werden. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Vorhandensein mehrerer Viren nebeneinander, diese sich in ihrer pathogenen Wirkung gegenseitig verstärkt und variable Befundkombinationen im Gehirn bedingt haben können.

Bei 60 der 68 Fälle, in denen mehrere Erreger nachgewiesen werden konnten, war CDV beteiligt. Das Virus ist als immunsuppressives Agens bekannt (KRAKOWKA et al. 1975, BEINEKE et al. 2009). In der Literatur sind bei Wildkarnivoren mit CDV-bedingten Erkrankungen opportunistische Infektionen mit verschiedenen anderen Erregern beschrieben, z. B. mit FoxCV und/oder CPV-2 (ZACCARIA et al. 2016), *L. monocytogenes* (AOYAGI et al. 2000), *T. gondii* (MØLLER und NIELSEN 1964) und *Escherichia coli* (DI SABATINO et al. 2016). Daher lässt sich anhand der eigenen Untersuchungsergebnisse vermuten, dass es sich bei CDV um den primären Krankheitserreger gehandelt hat, der eine Infektion mit anderen Erregern, u. a. Viren, begünstigt haben könnte.

In der Arbeit hier waren nur wenige Fälle vorhanden, in denen Kombinationen mit anderen Erregern, außer CDV, nachweisbar gewesen sind. Auffällig war der gleichzeitige Nachweis von FoxCV und CPV-2 bei sieben Tieren. In sechs der sieben Fälle konnten im Gehirn für Virusinfektionen typische histopathologische Veränderungen festgestellt werden. Unabhängig davon könnte FoxCV hier durch seine mögliche immunsupprimierende Wirkung eine Koinfektion mit CPV-2 begünstigt bzw. bei bereits zugrunde gelegener CPV-2-Infektion diese so beeinflusst haben, dass sie mit einem

schwereren Verlauf einhergehen kann. Von verschiedenen Arbeitsgruppen wird vermutet, dass es sich bei kaninen Circoviren um Darmpathogene handelt, welche unter noch nicht näher bekannten Umständen dazu neigen systemische Krankheitsverläufe auszubilden (ZACCARIA et al. 2016, ANDERSON et al. 2017, CADDY 2018). LI et al. (2013) berichteten zudem von DogCV-positiven Hunden mit Durchfall, die mit verschiedenen anderen Erregern koinfiziert waren. Hier wurde ein Tropismus von DogCV für lymphatisches Gewebe diskutiert, was mit einer Immunsuppression beim Wirt einhergeht (LI et al. 2013, ZACCARIA et al. 2016). In einer Studie aus Italien wurde DogCV bei Wölfen, Hunden und Dachsen zusammen mit CDV und CPV-2 gefunden (ZACCARIA et al. 2016). Diese Arbeitsgruppe diskutiert eine mögliche systemische Virusausbreitung von DogCV aufgrund der Zerstörung der Darmschleimhautbarriere durch die anderen Erreger. So konnten durch das DogCV bedingt Vaskulitiden und Gefäßschäden beobachtet werden, die zu Blutungen und auch zu Entzündungsreaktionen in Nieren, Nebennieren und Pankreas führten. Im Gegensatz zu den eigenen Ergebnissen wurden hier beide Viren, DogCV und CPV-2, nicht im Gehirn, sondern in anderen, verschiedenen Geweben gefunden. ANDERSON et al. (2017) beschrieben Ähnliches. In ihrer Studie wurden bei Hunden ebenfalls Koinfektionen mit Beteiligung von CPV-2 und CanineCV gefunden. Sie nahmen an, dass eine Infektion mit CPV-2 ein prädisponierender Faktor für eine Infektion mit CanineCV sei und durch eine potenzierende Wirkung beider Viren zusammen schwerere Erkrankungen auftreten. Vergleichbares wurde für das porcine Circovirus 2 bei Schweinen berichtet (OPRIESSNIG und HALBUR 2012). Ein immunsupprimierender Effekt des CanineCV konnte aktuell von HAO et al. (2022) belegt werden. In *in vitro*-Studien wurde herausgefunden, dass das CanineCV die angeborene Immunität, im Speziellen die Interferonantwort, die eine immunstimulierende, v. a. antivirale Wirkung beinhaltet, hemmen kann. So wurde festgestellt, dass sich CPV-2 stärker repliziert (HAO et al. 2022). Allerdings sind weitere Studien notwendig, um dies zu belegen und somit die Bedeutung der kaninen Circoviren als Pathogen im Zusammenwirken mit Koinfektionen besser verstehen zu können.

4.3. Tiere mit Verhaltensänderungen

Von den 1124 Tieren dieser Arbeit existierten für 136 vorberichtliche Angaben (12,10%) zum Verhalten. Abnormes Verhalten, gekennzeichnet durch Verlust der Scheu, fehlenden Fluchtreflex, taumelnden Gang oder durch Beißen, wurde von 121 Individuen berichtet. Als normal wurde das Verhalten bei 15 Tieren eingeschätzt.

Bei 95 der 121 Tiere (78,51%) mit Verhaltensauffälligkeiten konnten Infektionserreger nachgewiesen werden. Am häufigsten wurde CDV allein ($n=69$) oder in Kombination mit anderen Erregern ($n=19$) gefunden (insgesamt 88/95; 92,6%). Es ist bekannt, dass CDV-infizierte Wildkarnivoren aufgrund von Gehirnläsionen Verhaltensänderungen zeigen (VAN MOLL et al. 1995, ORIGGI et al. 2012, BEINEKE et al. 2015, LOOTS et al. 2017). Entzündliche Veränderungen im Gehirn können klinisch zu zentralnervösen

Störungen führen, wie z. B. bei der Staupe-Enzephalitis geschildert (BEINEKE et al. 2015). Histopathologisch erfassbare Veränderungen im Gehirn, die Verhaltensauffälligkeiten bedingen, wurden in der eigenen Arbeit bei 65 der 88 CDV-positiven Studientiere (73,86%) beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass es einen Zusammenhang zwischen einer CDV-Infektion und dem Vorhandensein klinisch auffälliger Verhaltensabnormalitäten gibt. Dies wird in der Literatur auch als sog. „Staupe-Tic“ beschrieben (BAUMGÄRTNER und WOHLSEIN 2020). In vorangegangenen Studien aus Sachsen-Anhalt, Niedersachsen und Thüringen wurden ebenfalls Zusammenhänge zwischen einer CDV-Infektion und dem auffälligen Verhalten der infizierten Wildkarnivoren festgestellt (ANHEYER-BEHMENBURG 2013, DENZIN et al. 2013b, SIEMPELKAMP 2020). Da die Tiere bei einer Infektion mit dem CDV u. a. die Scheu vor Menschen und Tieren verlieren, ist das Risiko eines Kontaktes und damit einer Übertragung des Erregers auf andere empfängliche Tiere erhöht. Es ist demzufolge ratsam empfängliche Tiere, v. a. Hunde, durch eine Impfung zu schützen (SIEMPELKAMP 2020).

4.4. Abschließende Betrachtung und Ausblick

Dies ist die erste Studie in Sachsen-Anhalt mit mehr als 1000 Wildkarnivoren, die auf verschiedene Infektionserreger (Viren, Bakterien, Parasiten) untersucht wurden, die potenziell Entzündungen im Gehirn verursachen können. CDV wurde am häufigsten detektiert, gefolgt von CPV-2 und FoxCV, wobei FoxCV, nach meinem Wissen, zum ersten Mal überhaupt in Deutschland nachgewiesen wurde. Es sind jedoch aufgrund der bisher nur wenig vorhandenen Daten weitere Untersuchungen erforderlich, um herauszufinden, welche Funktion das FoxCV bei Infektionen übernimmt. Zudem ist zur Ätiopathogenese des Virus bisher wenig bekannt, sodass auch hier weitere Studien zur Aufklärung dieser beitragen könnten.

RABV, SuHV-1, WNV und BoDV-1 wurden in den untersuchten Gehirnproben nicht nachgewiesen. Monitoringprogramme und weitere Studien wären erforderlich, um die Rolle der Wildkarnivoren in der Epidemiologie dieser spezifischen Erreger zu untersuchen, insbesondere für das WNV oder das BoDV-1.

Bakterien mit zoonotischem Potenzial wie *L. monocytogenes*, *Salmonella* spp. und *Yersinia* spp. sowie Parasiten wie *T. gondii* und Nematodenlarven wurden ebenfalls bei den untersuchten Karnivoren gefunden. Da diese ein besonders hohes Risiko für gefährdete Menschen, aber auch für Personen mit engem Kontakt zu Wildkarnivoren, wie z. B. Jäger oder Landwirte, darstellen, wäre es ratsam, diese Erreger ebenfalls in ein Überwachungsprogramm aufzunehmen. Vor allem, wenn man bedenkt, dass sie häufig fäkal-oral übertragen werden und somit die Umwelt kontaminieren können (DUBEY 2004, FERROGLIO 2012b, GAFFURI und HOLMES 2012, NAJDENSKI und SPECK 2012). Dies würde nicht nur eine genauere Bewertung des Infektionsrisikos ermöglichen, das von infizierten Wildkarnivoren ausgeht, sondern auch eine Einschätzung der potenziellen Kontamination der Umgebung erlauben, was wiederum ein Infektionsrisiko für

andere freilebende Wildtiere und ggf. für Haustiere, wie (Jagd-)Hunde, darstellt. Da es sich bei den untersuchten Wildkarnivoren um Arten handelt, die in der Nähe des Menschen leben, besteht auch ein potenzielles Infektionsrisiko für diesen und seine Haustiere.

Ein Schwerpunkt dieser Studie lag auf der ätiologischen Aufklärung nicht-eitriger Entzündungen in Gehirn und/oder Hirnhäuten bei Tieren, die im Rahmen des Tollwutmonitoringprogramms in Sachsen-Anhalt negativ auf das RABV und das CDV getestet worden sind. Hier lag der Fokus primär auf differenzialdiagnostisch in Betracht zu ziehenden weiteren Virusinfektionen mit der Möglichkeit einer Manifestation im Gehirn. Mittels der durchgeführten Untersuchungen konnten von 1124 Tieren bei 465 Infektionserreger gefunden und davon bei 446 Virusnachweise geführt werden. Bei 235 der Tiere mit Virusgenomnachweisen lagen parallel auch histopathologisch erfassbare Befunde im Gehirn vor. Diese waren allerdings unabhängig vom nachgewiesenen Virus bzw. bei Auftreten verschiedener Viren nebeneinander sehr ähnlich und ließen somit keinen Rückschluss auf ein spezifisches Virus zu. Lediglich bei Vorhandensein des CDV, *T. gondii* und Nematodenlarven lagen granulomatöse Entzündungsprozesse vor. Zudem gab es 192 Tiere mit histopathologisch erfassbaren Veränderungen im Gehirn, bei denen mittels der durchgeführten Untersuchungen parallel kein Erregernachweis gelang. Es ist daher anzunehmen, dass hier evtl. weitere, von uns nicht ausgewählte und etablierte Infektionserreger, wie bspw. kanine Adenoviren, das Rustrela-Virus, das FSMEV, *Chlamydia* spp. oder *Mycoplasma* spp., als Ursache der Gehirnläsionen in Betracht zu ziehen sind. Interessant wäre es, das asservierte Material mittels weiterführender diagnostischer Verfahren, wie z. B. der Metagenomanalyse auf das Vorkommen weiterer (neuartiger / neuauftretender) Erreger, wie u. a. die oben aufgeführten, zu untersuchen. Nicht-infektiöse Ursachen könnten weitere Differenzialdiagnosen beinhalten, sind allerdings schwer zu verifizieren und bisher nicht für Wildkarnivoren beschrieben. Weiterhin könnten Proben, welche regelmäßig im Rahmen des aktuell und weiterhin durchgeführten Tollwutmonitorings in Sachsen-Anhalt entnommen werden, für Folgeuntersuchungen genutzt bzw. in weitere Monitoringsuntersuchungen zu anderen Erregern (BoDV-1, WNV) integriert werden. Anhand gewonnener Ergebnisse/Daten kann ein Überblick zum Auftreten und der potenziellen Verbreitung von Infektionserregern in der heimischen Wildtierpopulation geliefert werden. Wie wichtig es ist, Kenntnisse über zirkulierende Erreger in der Wildtierpopulation und mögliche Übertragungswege/Infektionsquellen zu besitzen, haben die jüngsten Entwicklungen im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie eindrücklich vor Augen geführt.

Zusammenfassung

[5]

Verfasser: Jennifer Höche

Titel: Infektionserreger als potenzielle Ursache morphologisch erfassbarer Gehirnveränderungen bei Wildkarnivoren in Sachsen-Anhalt

Institut: Institut für Tierhygiene und Öffentliches Veterinärwesen, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

Eingereicht im: September 2022

Bibliografische Angaben: 98 Seiten, 6 Abbildungen, 2 Tabellen, 446 Literaturangaben, 1 Publikation, 1 Anhang

Schlüsselwörter: Staupevirus (CDV), Fuchscircovirus (FoxCV), kanines Parvovirus Typ 2 (CPV-2), Wildkarnivoren, Meningoenzephalitis, Zoonose, Virusinfektionen

Einleitung: Meningitiden und/oder Enzephalitiden werden regelmäßig lichtmikroskopisch in Gehirnen von Wildkarnivoren während der Tollwutmonitoringprogramme diagnostiziert. Grundsätzlich wurde hierbei in Sachsen-Anhalt bisher bei nicht-eitrigen Gehirnentzündungen eine Infektion mit dem klassischen Tollwutvirus (RABV) ausgeschlossen. Zusätzlich erfolgte die Untersuchung der Tiere auf das Staupevirus (CDV). Andere Erreger werden nicht mitbetrachtet und die Ursache der Entzündungen bleibt daher oft unklar.

Ziele der Untersuchung: Diese Arbeit sollte eine Übersicht über Krankheitserreger geben, die bei in Sachsen-Anhalt lebenden Wildkarnivoren histomorphologisch erfassbare Veränderungen im Gehirn auslösen können. Zudem sollten hierbei (Zoonose-)Erreger identifiziert werden, die für Menschen, Wild-, Haus- und Zootiere eine Gefahr darstellen können. Bei Nachweis spezifischer Krankheitserreger sollte versucht werden, anhand ihrer Verteilung in der Wildtierpopulation lokale, epidemiologisch bedeutsame Erregerreservoirs zu finden. Potenzielle Infektionsquellen und Übertragungswege sollten anhand der Ergebnisse betrachtet und diskutiert werden.

Tiere, Material und Methoden: In den Jahren 2016/17 wurden während des Tollwutmonitoringprogramms Gehirnproben von 1124 Wildkarnivoren mittels direktem Immunfluoreszenztest auf RABV sowie unter Einsatz molekularbiologischer Methoden auf das CDV untersucht. Für den Nachweis des Aujeszky-Virus (SuHV-1), West-Nil-Virus (WNV), Borna disease virus 1 (BoDV-1), kaninen Herpesvirus Typ 1 (CaHV-1), kaninen Parvovirus Typ 2 (CPV-2), Fuchscircovirus (FoxCV) und von *Neospora caninum* (*N. caninum*) wurden ebenfalls molekularbiologische Methoden genutzt. Darüber

hinaus erfolgten bakteriologische Untersuchungen zum möglichen Nachweis spezifisch pathogener Bakterien, wie z. B. von *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*). Von allen Tieren wurden die Gehirne zudem histopathologisch befundet und ausgewählte Fälle auf *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*)-Antigen immunhistochemisch untersucht.

Ergebnisse: CDV wurde am häufigsten und in allen Landkreisen/kreisfreien Städten gefunden (31,1%), gefolgt von FoxCV (6,8%, Erstnachweis in Deutschland) und CPV-2 (6,4%). Zudem erfolgten Einzelnachweise von *T. gondii* (4/15; 26,7%), Nematodenlarven (1,5%), *L. monocytogenes* (0,3%) und anderen Bakterien (1,4%). Bei 68 Tieren (6,1%) wurden in den untersuchten Gehirnproben mehrere Erreger gleichzeitig gefunden. Nicht nachgewiesen wurden das RABV, WNV, BoDV-1, SuHV-1, CaHV-1 und *N. caninum*. Bei 440 der Tiere wurden mit der Lichtmikroskopie im Gehirn Veränderungen diagnostiziert. Dabei handelte es sich am häufigsten um Entzündungen (320/440; 72,7%), die überwiegend nicht-eitrig (280/320; 87,5%) und in vielen Fällen mit weiteren reaktiven und/oder degenerativen Veränderungen kombiniert waren. Bei 192 Tieren lagen im Gehirn Befunde ohne spezifische Erregernachweise vor.

Schlussfolgerungen: Die Untersuchungen zeigten, dass Wildkarnivoren in Sachsen-Anhalt v. a. Träger von dem CDV aber auch von anderen, teilweise zoonotischen Erregern sind, die eine Gefahr für den Menschen, empfängliche Haus- und Zootiere oder die Wildtierpopulation selbst darstellen können. Diese waren nahezu im gesamten Bundesland verbreitet. Zwar wurden RABV, SuHV-1, WNV und BoDV-1 nicht gefunden, doch sind Überwachungsprogramme und weitere Studien erforderlich, um die Rolle von Wildkarnivoren in der Epidemiologie spezifischer Erreger, insbesondere beim WNV oder BoDV-1, genauer zu untersuchen. Für Bakterien mit zoonotischem Potenzial, wie *L. monocytogenes*, *Salmonella* spp. und *Yersinia* spp. sowie für Parasiten, wie *T. gondii* und Nematodenlarven wären Monitoringprogramme anzuraten. Diese Erreger stellen ein besonders hohes Risiko für gefährdete Menschen, aber auch für Personen, wie Jäger oder Landwirte mit engem Kontakt zu Wildtieren, dar. Vor allem der fäkal-orale Übertragungsweg erfordert neben einer genaueren Bewertung des von infizierten Wildkarnivoren ausgehenden Infektionsrisikos auch eine Einschätzung der potenziellen Kontamination der Umwelt, was wiederum ein Infektionsrisiko für andere freilebende Wild- und ggf. für Haustiere, wie Hunde, darstellen kann. Da es sich bei den untersuchten Wildkarnivoren um Arten handelt, die in der Nähe des Menschen leben, stellen sie auch ein potenzielles Infektionsrisiko für diesen und seine Haustiere dar. Die Ätiologie der nachgewiesenen Gehirnveränderungen konnte nicht in jedem Fall aufgeklärt werden. Bei 192 Tieren war trotz histomorphologischer Befunde im Gehirn kein Erregernachweis möglich. Es ist daher anzunehmen, dass weitere, von uns nicht ausgewählte, ggf. neuartige Infektionserreger (wie das Rustrela-Virus oder das Frühsommer-Meningoenzephalitis-Virus) als Ursache der Gehirnveränderungen in Betracht zu ziehen sind. Hier könnten weiterführende, sich anschließende diagnostische Untersuchungsverfahren, z. B. Next Generation Sequencing (NGS) in Kombination mit der Metagenomanalyse, zur Aufklärung beitragen.

Summary

[6]

Author: Jennifer Höche

Title: Pathogen screening for possible causes of brain lesions in wild carnivores from Saxony-Anhalt

Institute: Institute of Animal Hygiene and Veterinary Public Health, Faculty of Veterinary Medicine, Leipzig University

Submitted in: September 2022

Bibliographic Information: 98 pages, 6 figures, 2 tables, 446 references, 1 publication, 1 appendix

Keywords: canine distemper virus (CDV), fox circovirus (FoxCV), canine parvovirus (CPV-2), wild carnivores, meningoencephalitis, zoonosis, viral infection

Introduction: Meningitides and encephalitides are regularly diagnosed by light microscopy in brains of wild carnivores during rabies control programs. In principle, in the monitoring program in Saxony-Anhalt, rabies virus (RABV) infection is ruled out in cases with non-suppurative inflammation. In addition, animals are tested for canine distemper virus (CDV). Other pathogens are not routinely considered and the cause of inflammation remains unclear.

Aims of the Study: The aim of this work was to provide an overview of the occurrence of pathogens that may cause histomorphologically detectable changes in the brain of wild carnivores present in Saxony-Anhalt. In addition, (zoonotic) pathogens should be identified that may pose a risk to humans, wild, domestic and zoo animals. In case of occurrence of specific pathogens, attempts should be made to locate local epidemiologically important pathogen reservoirs based on the distribution of pathogens in the wildlife population. Potential sources of infection and transmission pathways should be considered and discussed based on the results.

Animals, Material and Methods: In 2016/17, brain samples from 1124 wild carnivores were analyzed for RABV by direct fluorescent antibody testing and for the presence of CDV by molecular methods as part of the rabies monitoring program in Saxony-Anhalt. For the detection of Aujeszky virus (suid alphaherpesvirus 1, SuHV-1), West Nile virus (WNV), Borna disease virus 1 (BoDV-1), canine herpesvirus type 1 (CaHV-1), canine parvovirus type 2 (CPV-2), fox circovirus (FoxCV), and *Neospora caninum* (*N. caninum*), molecular methods were also used. In addition, bacteriological examination

was performed for possible detection of specifically pathogenic bacteria, such as *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*). Furthermore, the brains of all animals were examined histopathologically and selected cases were evaluated for *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) antigen by immunohistochemistry.

Results: CDV was found most frequently (31.1%) and in all administrative districts/independent cities, followed by FoxCV (6.8%, first detection in Germany) and CPV-2 (6.4%). Additionally, single detections of *T. gondii* (4/15; 26.7%), nematode larvae (1.5%), *L. monocytogenes* (0.3%), and various other bacterial pathogens (1.4%) occurred. In 68 animals (6.1%), multiple pathogen combinations were present simultaneously in the brain samples examined. RABV, WNV, BoDV-1, SuHV-1, CaHV-1, and *N. caninum* were not detected. Histopathological changes in the brain were diagnosed in 440 of the animals by light microscopy. These were mostly inflammation (320/440; 72.7%), predominantly non-suppurative (280/320; 87.5%), and in many cases combined with other reactive and/or degenerative changes. Brain lesions without evidence of specific pathogens were present in 192 animals.

Conclusions: The investigations demonstrated that wild carnivores in Saxony-Anhalt are mainly carriers of CDV but also of other, partly zoonotic pathogens, which may pose a risk to humans, susceptible domestic and zoo animals, or the wildlife population. These are distributed almost throughout the country. Even though RABV, SuHV-1, WNV, and BoDV-1 have not been detected, monitoring programs and further studies are needed to investigate the role of wild carnivores in the epidemiology of specific pathogens, particularly WNV or BoDV-1. For bacteria with zoonotic potential, like *L. monocytogenes*, *Salmonella* spp. and *Yersinia* spp. as well as parasites, such as *T. gondii* and nematode larvae, which have also been found, a monitoring program would be advisable. These pathogens pose a particularly high risk to vulnerable humans, as well as to persons having close contact with wildlife, as hunters or farmers. In particular, the fecal-oral route of transmission, which is common for these pathogens, requires a more detailed assessment of the risk posed by infected wild carnivores, as well as an assessment of the potential contamination of the environment, which in turn may pose a risk of infection to other free-ranging wildlife and possibly to domestic animals like dogs. Since the wild carnivores studied are species that live in close proximity to humans, they also represent a potential risk of infection to humans and their domestic animals. The etiology of the observed brain lesions could not be elucidated in every case. In 192 animals, no pathogen could be detected despite histomorphological findings in the brain. Thus, it can be assumed that further, possibly new infectious pathogens (such as the Rustrela virus or the tick-borne encephalitis virus), which have not been selected by us, must be considered as the cause of the brain lesions. In this regard, further diagnostic investigation procedures, like next-generation sequencing in combination with metagenomic analysis, may contribute to the clarification.

Aescht E, Büchl-Zimmermann S, Burmester A, Dänhardt-Pfeiffer S, Desel C, Hamers C, Jach G, Kässens M, Makovitzky J, Mulisch M, Nixdorf-Bergweiler B, Pütz D, Riedelsheimer B, van den Boom F, Wegerhoff R, Welsch U. Färbungen. In: Mulisch M, Welsch U, Hrsg. Romeis Mikroskopische Technik. 18. Aufl. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2010. p. 181–297.

Agungpriyono DR, Uchida K, Tabaru H, Yamaguchi R, Tateyama S. Subacute massive necrotizing myocarditis by canine parvovirus type 2 infection with diffuse leukoencephalomalacia in a puppy. *Vet Pathol.* 1999;36(1):77–80. ISSN 0300-9858.

Ai JW, Weng SS, Cheng Q, Cui P, Li YJ, Wu HL, Zhu YM, Xu B, Zhang WH. Human endophthalmitis caused by pseudorabies virus infection, China, 2017. *Emerg Infect Dis.* 2018;24(6):1087–1090. ISSN 1080-6059.

Åkerstedt J, Lillehaug A, Larsen IL, Eide NE, Arnemo JM, Handeland K. Serosurvey for canine distemper virus, canine adenovirus, *Leptospira interrogans*, and *Toxoplasma gondii* in free-ranging canids in Scandinavia and Svalbard. *J Wildl Dis.* 2010;46(2):474–480. ISSN 0090-3558.

Allison AB, Kohler DJ, Ortega A, Hoover EA, Grove DM, Holmes EC, Parrish CR. Host-specific parvovirus evolution in nature is recapitulated by in vitro adaptation to different carnivore species. *PLoS Pathog.* 2014;10(11):e1004475. ISSN 1553-7374.

Almería S. *Neospora caninum* and Wildlife. *ISRN Parasitol.* 2013;2013:1–23. ISSN 2314-4076.

Alvarado-Rybak M, Solano-Gallego L, Millán J. A review of piroplasmid infections in wild carnivores worldwide: importance for domestic animal health and wildlife conservation. *Parasit Vectors.* 2016;9(1):1–19. ISSN 1756-3305.

American Veterinary Medical Association. *One Health: A New Professional Imperative.* 1. Aufl. Schaumburg; 2008.

Amude AM, Alfieri AF, Alfieri AA. The role of viruses in encephalitides of unknown origin in dogs. In: Méndez-Vilas A, Hrsg. *Current research, technology and education topics in applied microbiology and microbial biotechnology.* 2. Aufl. Badajoz: Formatex Research Center; 2010. p. 714–722.

- Anderson A, Hartmann K, Leutenegger CM, Proksch AL, Mueller RS, Unterer S. Role of canine circovirus in dogs with acute haemorrhagic diarrhoea. *Vet Rec.* 2017; 180(22):1–5. ISSN 0042-4900.
- Anheyer-Behmenburg HE. Untersuchungen zum Vorkommen von Zoonoseerregern und dem kaninen Staupevirus in der Waschbärpopulation Niedersachsens, 2011-2013 [Dissertation med. vet]. Hannover:Tierärztliche Hochschule Hannover; 2013.
- Anon. Wildtier-Informationssystem der Länder Deutschlands. Ergebnisse 2010. Bonn: Deutscher Jagdschutz-Verband e.V.; 2010.
- Anon. Bekanntmachung der Neufassung der Verordnung über meldepflichtige Tierkrankheiten vom 11. Feb. 2011. *BGBI. I Nr. 7* (25. Feb. 2011).
- Anon. Erlass des Ministeriums für Landwirtschaft und Umwelt des Landes Sachsen-Anhalt (MLU) (RdErl. des MLU vom 25. Aug. 2011 - 42.2-42202/1) über Maßnahmen zur Aufrechterhaltung des Status "Tollwutfreie Region" für Sachsen-Anhalt. (25. Aug. 2011).
- Anon. Bornavirus. *Bundesgesundheitsbl.* 2019;62(4):519–532. ISSN 1436-9990.
- Anon. WILD-Portal. 2020 (zitiert vom 30.06.2022), <<https://wild-monitoring.de>>.
- Anon. Verordnung über anzeigepflichtige Tierseuchen in der Fassung der Bekanntmachung vom 19. Juli 2011 (*BGBI. I S. 1404*), die zuletzt durch Artikel 4 der Verordnung vom 31. März 2020 (*BGBI. I S. 752*) geändert worden ist. *BGBI. I Nr. 17* (9. Apr. 2020).
- Anon. Verordnung zur Änderung der Viehverkehrsverordnung und sonstiger tierseuchenrechtlicher Verordnungen vom 31. März 2020. *BGBI. I Nr. 17* (9. Apr. 2020).
- Anon. Verordnung über meldepflichtige Tierkrankheiten in der Fassung der Bekanntmachung vom 11. Februar 2011 (*BGBI. I S. 252*), die zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 8. Juli 2020 (*BGBI. I S. 1604*) geändert worden ist. *BGBI. I Nr. 34* (13. Jul. 2020).
- Anon. Germany reports imported rabid dog. 2021 (zitiert vom 21.06.2022):1, <<https://www.who-rabies-bulletin.org/news/germany-reports-imported-rabid-dog>>.
- Aoyagi T, Sato Y, Matsuura S, Wada H. Listeriosis in a raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides*) associated with canine distemper. *J Vet Med Sci.* 2000;62(6):639–641. ISSN 0916-7250.
- Appel MJ. Pathogenesis of canine distemper. *Am J Vet Res.* 1969;30(7):1167–1182. ISSN 0002-9645.

- Appel MJ, Cooper BJ, Greisen H, Scott F, Carmichael LE. Canine viral enteritis. I. Status report on corona- and parvo-like viral enteritides. *Cornell Vet.* 1979a; 69(3):123–133. ISSN 0010-8901.
- Appel M, Scott F, Carmichael L. Isolation and immunisation studies of a canine parvo-like virus from dogs with haemorrhagic enteritis. *Vet Rec.* 1979b; 105(8):156–159. ISSN 0042-4900.
- Arndt E. Neobiota in Sachsen-Anhalt. *Naturschutz im L Sachsen-Anhalt.* 2009; 46(2):1–58.
- Austgen LE, Bowen RA, Bunning ML, Davis BS, Mitchell CJ, Chang GJJ. Experimental infection of cats and dogs with West Nile virus. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(1):82–86. ISSN 1080-6040.
- Avak S, Bienzle U, Feldmeier H, Hampl H, Habermehl KO. Pseudorabies in man. *Lancet.* 1987;329(8531):501–502. ISSN 0140-6736.
- Baer GM. The History of Rabies. In: Jackson AC, Wunner WH, Hrsg. *Rabies.* 2. Aufl. London, Burlington (MA, USA), San Diego (CA, USA): Elsevier; 2007. p. 1–22.
- Baraibar MM. Effects of freezing and frozen storage on histologic characteristics of canine tissues [Master's Thesis]. Manhattan, Kansas:Kansas State University; 1984.
- Barker IK, Povey RC, Voigt DR. Response of mink, skunk, red fox and raccoon to inoculation with mink virus enteritis, feline panleukopenia and canine parvovirus and prevalence of antibody to parvovirus in wild carnivores in Ontario. *Can J Comp Med.* 1983;47(2):188–197. ISSN 0008-4050.
- Barker IK, Parrish CR. Parvovirus infections. In: Williams ES, Barker IK, Hrsg. *Infectious Diseases of Wild Mammals.* 3. Aufl. Ames, Iowa: Iowa State University Press; 2001. p. 131–146.
- Bartel M, Grauer A, Greiser G, Klein R, Muchin A, Strauß E, Wenzelides L, Winter A. Wildtier-Informationssystem der Länder Deutschlands. Status und Entwicklung ausgewählter Wildtierarten in Deutschland (2002-2005). *Jahresbericht 2005.* Bonn: Deutscher Jagdschutz-Verband e.V.; 2006.
- Bártová E, Slezáková R, NágI I, Sedlák K. Neospora caninum and Toxoplasma gondii antibodies in red foxes (*Vulpes vulpes*) in the Czech Republic. *Ann Agric Environ Med.* 2015;23(1):84–86. ISSN 1232-1966.
- Bateman PW, Fleming PA. Big city life: carnivores in urban environments. *J Zool.* 2012;287(1):1–23. ISSN 0952-8369.
- Baudach F, Greiser G, Martin I, Ponick W. Status und Entwicklung ausgewählter Wildtierarten in Deutschland. *Jahresbericht 2019. Wildtier-Informationssystem der Länder Deutschlands (WILD).* Berlin: Deutscher Jagdverband e.V. (DJV); 2021.

- Baumgärtner WK, Krakowka S, Koestner A, Evermann J. Acute encephalitis and hydrocephalus in dogs caused by canine parainfluenza virus. *Vet Pathol.* 1982; 19(1):79–92. ISSN 0300-9858.
- Baumgärtner W. Zentrales Nervensystem. In: Baumgärtner W, Hrsg. *Pathohistologie für die Tiermedizin.* 2. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2012. p. 286–330.
- Baumgärtner W, Schmidt P. Entzündung. In: Baumgärtner W, Gruber AD, Hrsg. *Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin.* 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. p. 157–188.
- Baumgärtner W, Wohlsein P. Nervensystem. In: Baumgärtner W, Gruber AD, Hrsg. *Spezielle Pathologie für die Tiermedizin.* 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. p. 259–341.
- Beineke A, Puff C, Seehusen F, Baumgärtner W. Pathogenesis and immunopathology of systemic and nervous canine distemper. *Vet Immunol Immunopathol.* 2009; 127(1-2):1–18. ISSN 0165-2427.
- Beineke A, Baumgärtner W, Wohlsein P. Cross-species transmission of canine distemper virus-an update. *One Heal.* 2015;1:49–59. ISSN 2352-7714.
- Beltrán-Beck B, García FJ, Gortázar C. Raccoons in Europe: disease hazards due to the establishment of an invasive species. *Eur J Wildl Res.* 2012;58(1):5–15. ISSN 1612-4642.
- Benkő M, Aoki K, Arnberg N, Davison AJ, Echavarría M, Hess M, Jones MS, Kaján GL, Kajon AE, Mittal SK, Podgorski II, San Martín C, Wadell G, Watanabe H, Harrach B. ICTV Virus Taxonomy Profile: Adenoviridae 2022. *J Gen Virol.* 2022; 103(3):1–2. ISSN 0022-1317.
- Bentler KT, Hall JS, Root JJ, Klenk K, Schmit B, Blackwell BF, Ramey PC, Clark L. Serologic evidence of West Nile virus exposure in North American mesopredators. *Am J Trop Med Hyg.* 2007;76(1):173–179. ISSN 0002-9637.
- Bergmann F, Trachsel DS, Stoeckle SD, Bernis Sierra J, Lübke S, Groschup MH, Gehlen H, Ziegler U. Seroepidemiological survey of West Nile virus infections in horses from Berlin/Brandenburg and North Rhine-Westphalia, Germany. *Viruses.* 2022;14(2):243. ISSN 1999-4915.
- Bexton S, Wiersma LC, Getu S, van Run PR, Verjans GM, Schipper D, Schapendonk CM, Bodewes R, Oldroyd L, Haagmans BL, Koopmans MM, Smits SL. Detection of circovirus in foxes with meningoencephalitis, United Kingdom, 2009-2013. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(7):1205–1208. ISSN 1080-6040.
- Bilzer T, Grabner A, Stitz L. Immunpathologie der Borna Krankheit beim Pferd: Klinische, virologische und neuropathologische Befunde. *Tierarztl Prax.* 1996; 24(6):567–576. ISSN 0303-6286.

- Bitsch V, Munch B. On pseudorabies in carnivores in Denmark. I. The red fox (*Vulpes vulpes*). *Acta Vet Scand.* 1971;12(2):274–284. ISSN 0044-605X.
- Bjerkås I, Mohn SF, Presthus J. Unidentified cyst-forming Sporozoon causing encephalomyelitis and myositis in dogs. *Z Parasitenkd.* 1984;70(2):271–274. ISSN 0044-3255.
- Black SS, Harrison LR, Pursell AR, Cole JR, Appel MJ, Shope RE, Tirrell SJ. Necrotizing panencephalitis in puppies infected with La Crosse virus. *J Vet Diagnostic Investig.* 1994;6(2):250–254. ISSN 1040-6387.
- Blitvich BJ, Juarez LI, Tucker BJ, Rowley WA, Platt KB. Antibodies to West Nile virus in raccoons and other wild peridomestic mammals in Iowa. *J Wildl Dis.* 2009; 45(4):1163–1168. ISSN 0090-3558.
- Blomström AL, Widén F, Hammer AS, Belák S, Berg M. Detection of a novel astrovirus in brain tissue of mink suffering from shaking mink syndrome by use of viral metagenomics. *J Clin Microbiol.* 2010;48(12):4392–4396. ISSN 0095-1137.
- Bourg M, Herzog S, Encarnação JA, Nobach D, Lange-Herbst H, Eickmann M, Herden C. Bicolored white-toothed shrews as reservoir for borna disease virus, Bavaria, Germany. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(12):2064–2066. ISSN 1080-6059.
- Bourg M, Nobach D, Herzog S, Lange-Herbst H, Nesseler A, Hamann HP, Becker S, Höper D, Hoffmann B, Eickmann M, Herden C. Screening red foxes (*Vulpes vulpes*) for possible viral causes of encephalitis. *Virology.* 2016;13(1):151. ISSN 1743-422X.
- Bowen RA, Greene CE. West Nile virus infection. In: Greene CE, Hrsg. *Infectious Diseases of the Dog and Cat.* 4. Aufl. Saunders Elsevier; 2012. p. 214–216.
- Bradley CA, Altizer S. Urbanization and the ecology of wildlife diseases. *Trends Ecol Evol.* 2007;22(2):95–102. ISSN 0169-5347.
- Braund KG. Encephalitis and meningitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1980; 10(1):31–56. ISSN 0195-5616.
- Breitbart M, Delwart E, Rosario K, Segalés J, Varsani A. ICTV Virus Taxonomy Profile: Circoviridae. *J Gen Virol.* 2017;98(8):1997–1998. ISSN 0022-1317.
- Briese T, Schneemann A, Lewis AJ, Park YS, Kim S, Ludwig H, Lipkin WI. Genomic organization of Borna disease virus. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;91(10):4362–4366. ISSN 0027-8424.
- Briese T, Hatalski CG, Kliche S, Park YS, Lipkin WI. Enzyme-linked immunosorbent assay for detecting antibodies to Borna disease virus-specific proteins. *J Clin Microbiol.* 1995;33(2):348–351. ISSN 0095-1137.
- Brooks JW. Postmortem changes in animal carcasses and estimation of the postmortem interval. *Vet Pathol.* 2016;53(5):929–940. ISSN 0300-9858.

- Buonavoglia C, Martella V, Pratelli A, Tempesta M, Cavalli A, Buonavoglia D, Bozzo G, Elia G, Decaro N, Carmichael L. Evidence for evolution of canine parvovirus type 2 in Italy. *J Gen Virol.* 2001;82(12):3021–3025. ISSN 0022-1317.
- Burr P, Campbell M, Nicolson L, Onions D. Detection of Canine Herpesvirus 1 in a wide range of tissues using the polymerase chain reaction. *Vet Microbiol.* 1996; 53(3-4):227–237. ISSN 0378-1135.
- Buxton D, Maley SW, Pastoret PP, Brochier B, Innes EA. Examination of red foxes (*Vulpes vulpes*) from Belgium for antibody to *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii*. *Vet Rec.* 1997;141(12):308–309. ISSN 0042-4900.
- Caddy S. New viruses associated with canine gastroenteritis. *Vet J.* 2018;232:57–64. ISSN 1090-0233.
- Calatayud O, Esperón F, Cleaveland S, Biek R, Keyyu J, Eblate E, Neves E, Lembo T, Lankester F. Carnivore parvovirus ecology in the Serengeti ecosystem: vaccine strains circulating and new host species identified. *J Virol.* 2019;93(13):e02220–18. ISSN 0022-538X.
- Calisher CH, Karabatsos N, Dalrymple JM, Shope RE, Porterfield JS, Westaway EG, Brandt WE. Antigenic relationships between flaviviruses as determined by cross-neutralization tests with polyclonal antisera. *J Gen Virol.* 1989;70(1):37–43. ISSN 0022-1317.
- Cantile C, Del Piero F, Di Guardo G, Arispici M. Pathologic and immunohistochemical findings in naturally occurring West Nile virus infection in horses. *Vet Pathol.* 2001;38(4):414–431. ISSN 0300-9858.
- Cantile C, Youssef S. Nervous System. In: Maxie MG, Hrsg. Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 1. 6. Aufl. St. Louis: Elsevier; 2016. p. 250–406.
- Carbone KM, Duchala CS, Griffin JW, Kincaid AL, Narayan O. Pathogenesis of Borna disease in rats: evidence that intra-axonal spread is the major route for virus dissemination and the determinant for disease incubation. *J Virol.* 1987; 61(11):3431–3440. ISSN 0022-538X.
- Carmichael LE, Squire RA, Krook L. Clinical and pathologic features of a fatal viral disease of newborn pups. *Am J Vet Res.* 1965;26(113):803–14. ISSN 0002-9645.
- Caruso C, Dondo A, Cerutti F, Masoero L, Rosamilia A, Zoppi S, D'Errico V, Grattarola C, Acutis PL, Peletto S. Aujeszky's disease in red fox (*Vulpes vulpes*): phylogenetic analysis unravels an unexpected epidemiologic link. *J Wildl Dis.* 2014;50(3):707–10. ISSN 1943-3700.
- Caswell JL, Williams KJ. Respiratory System. In: Maxie MG, Hrsg. Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 2. 6. Aufl. St. Louis: Elsevier; 2016. p. 465–591.e4.

- Chalmers R, Thomas D, Salmon R. Borna disease virus and the evidence for human pathogenicity: a systematic review. *QJM*. 2005;98(4):255–274. ISSN 1460-2725.
- Chancey C, Grinev A, Volkova E, Rios M. The global ecology and epidemiology of West Nile virus. *Biomed Res Int*. 2015;2015. ISSN 2314-6141.
- Chappuis G. Neonatal immunity and immunisation in early age: lessons from veterinary medicine. *Vaccine*. 1998;16(14-15):1468–1472. ISSN 0264-410X.
- Cizinauskas S, Tipold A, Fatzer R, Burnens A, Jaggy A. Streptococcal meningoencephalomyelitis in 3 dogs. *J Vet Intern Med*. 2001;15(2):157–161. ISSN 0891-6640.
- Clancey N, Horney B, Burton S, Birkenheuer A, McBurney S, Tefft K. *Babesia (Theileria) annae* in a red fox (*Vulpes vulpes*) from Prince Edward Island, Canada. *J Wildl Dis*. 2010;46(2):615–621.
- Cleaveland S, Laurenson MK, Taylor LH. Diseases of humans and their domestic mammals: Pathogen characteristics, host range and the risk of emergence. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2001;356(1411):991–999. ISSN 0962-8436.
- Conraths FJ, Fröhlich A, Kramer M, Mouchantat S. Durch koordinierte Feldstudien zum gemeinsamen Ziel: Epidemiologische Untersuchungen in Wildtierpopulationen. *Dtsch Tierärzteblatt*. 2012;60(2):172–176. ISSN 0724-6773.
- Conraths FJ, Gethmann J, Schulz J, Amler S, Fröhlich A, Ziller M, Denzin N. Epidemiologische Untersuchungen in Tierpopulationen: Ein Leitfaden zur Bestimmung von Stichprobenumfängen. 3. Aufl. Greifswald - Insel Riems: Friedrich-Loeffler-Institut; 2020.
- Constantin EM, Schares G, Grossmann E, Sauter K, Romig T, Hartmann S. Studies on the role of the red fox (*Vulpes vulpes*) as a potential definitive host of *Neospora caninum*. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr*. 2011;124(3-4):148–153. ISSN 0005-9366.
- Conzelmann KK, Cox JH, Schneider LG, Thiel HJ. Molecular cloning and complete nucleotide sequence of the attenuated rabies virus SAD B19. *Virology*. 1990;175(2):485–499. ISSN 0042-6822.
- Coras R, Korn K, Kuerten S, Huttner HB, Ensser A. Severe bornavirus-encephalitis presenting as Guillain-Barré-syndrome. *Acta Neuropathol*. 2019;137(6):1017–1019. ISSN 0001-6322.
- Cotmore SF, Agbandje-McKenna M, Canuti M, Chiorini JA, Eis-Hubinger AM, Hughes J, Mietzsch M, Modha S, Ogliastro M, Péntzes JJ, Pintel DJ, Qiu J, Soderlund-Venermo M, Tattersall P, Tijssen P. ICTV Virus Taxonomy Profile: Parvoviridae. *J Gen Virol*. 2019;100(3):367–368. ISSN 0022-1317.

- Crowther RA, Berriman JA, Curran WL, Allan GM, Todd D. Comparison of the structures of three circoviruses: chicken anemia virus, porcine circovirus type 2, and beak and feather disease virus. *J Virol.* 2003;77(24):13036–13041. ISSN 0022-538X.
- Cubitt B, Oldstone C, de la Torre JC. Sequence and genome organization of Borna disease virus. *J Virol.* 1994;68(3):1382–1396. ISSN 0022-538X.
- Cutler SJ, Fooks AR, van der Poel WHM. Public health threat of new, reemerging, and neglected zoonoses in the industrialized world. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(1):1–7. ISSN 1080-6040.
- Dagleish M, Clark J, Robson C, Tucker M, Orton R, Rocchi M. A fatal case of Louping-ill in a dog: immunolocalization and full genome sequencing of the virus. *J Comp Pathol.* 2018;165:23–32. ISSN 0021-9975.
- Dalfardi B, Esnaashary M, Yarmohammadi H. Rabies in medieval Persian literature – the Canon of Avicenna (980–1037 AD). *Infect Dis Poverty.* 2014;3(1):7. ISSN 2049-9957.
- Danner K, Mayr A. In vitro studies on Borna virus. *Arch Virol.* 1979;61(4):261–271. ISSN 0304-8608.
- Daszak P, Cunningham AA, Hyatt AD. Emerging infectious diseases of wildlife—threats to biodiversity and human health. *Science (80-).* 2000;287(5452):443–449. ISSN 0036-8075.
- Dauphin G, Legay V, Sailleau C, Smondack S, Hammoumi S, Zientara S. Evidence of Borna disease virus genome detection in French domestic animals. *J Gen Virol.* 2001;82(9):2199–2204. ISSN 0022-1317.
- Davies M, Englert ME, Sharpless G, Cabasso V. The electron microscopy of rabies virus in cultures of chicken embryo tissues. *Virology.* 1963;21(4):642–651. ISSN 0042-6822.
- De Arcangeli S, Balboni A, Kaehler E, Urbani L, Verin R, Battilani M. Genomic characterization of canine circovirus detected in red foxes (*Vulpes vulpes*) from Italy using a new real-time PCR assay. *J Wildl Dis.* 2020;56(1):239. ISSN 0090-3558.
- Decaro N, Elia G, Martella V, Desario C, Campolo M, Trani LD, Tarsitano E, Tempesta M, Buonavoglia C. A real-time PCR assay for rapid detection and quantitation of canine parvovirus type 2 in the feces of dogs. *Vet Microbiol.* 2005;105(1):19–28. ISSN 0378-1135.
- Decaro N, Martella V, Buonavoglia C. Canine adenoviruses and herpesvirus. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 2008;38(4):799–814. ISSN 0195-5616.
- Decaro N, Amorisco F, Desario C, Lorusso E, Camero M, Bellacicco AL, Sciarretta R, Lucente MS, Martella V, Buonavoglia C. Development and validation of a real-time

- PCR assay for specific and sensitive detection of canid herpesvirus 1. *J Virol Methods*. 2010;169(1):176–180. ISSN 1879-0984.
- Decaro N, Buonavoglia C. Canine parvovirus—A review of epidemiological and diagnostic aspects, with emphasis on type 2c. *Vet Microbiol*. 2012;155(1):1–12. ISSN 0378-1135.
- Decaro N, Buonavoglia C, Ryser-Degiorgis MP, Gortázar C. Parvovirus Infections. In: Gavier-Widén D, Duff JP, Meredith A, Hrsg. *Infectious Diseases of Wild Mammals and Birds in Europe*. 1. Aufl. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 181–190.
- Decaro N, Martella V, Desario C, Lanave G, Circella E, Cavalli A, Elia G, Camero M, Buonavoglia C. Genomic characterization of a circovirus associated with fatal hemorrhagic enteritis in dog, Italy. *PLoS One*. 2014;9(8). ISSN 1932-6203.
- De Craeye S, Speybroeck N, Ajzenberg D, Dardé M, Collinet F, Tavernier P, Van Gucht S, Dorny P, Dierick K. *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in wildlife: Common parasites in Belgian foxes and Cervidae? *Vet Parasitol*. 2011; 178(1-2):64–69. ISSN 0304-4017.
- Deem SL, Spelman LH, Yates RA, Montali RJ. Canine distemper in terrestrial carnivores: a review. *J Zoo Wildl Med*. 2000;31(4):441–451. ISSN 1042-7260.
- Degiorgis MP, Berg AL, Hard Af Segerstad C, Morner T, Johansson M, Berg M. Borna disease in a free-ranging lynx (*Lynx lynx*). *J Clin Microbiol*. 2000;38(8):3087–3091. ISSN 0095-1137.
- de la Torre JC. Molecular biology of borna disease virus: prototype of a new group of animal viruses. *J Virol*. 1994;68(12):7669–7675. ISSN 0022-538X.
- De Liberato C, Grifoni G, Lorenzetti R, Meoli R, Cocumelli C, Mastromattei A, Scholl F, Rombolà P, Calderini P, Bruni G, Eleni C. *Angiostrongylus vasorum* in wolves in Italy: prevalence and pathological findings. *Parasit Vectors*. 2017;10(1):386. ISSN 1756-3305.
- Denzin N, Herwig V, van der Grinten E. Occurrence and geographical distribution of canine distemper virus infection in red foxes (*Vulpes vulpes*) of Saxony-Anhalt, Germany. *Vet Microbiol*. 2013b;162(1):214–218. ISSN 1873-2542.
- Denzin N, Borgwardt J, Freuling C, Müller T. Spatio-temporal analysis of the progression of Aujeszky's disease virus infection in wild boar of Saxony-Anhalt, Germany. *Geospat Health*. 2013a;8(1):203–213. ISSN 1970-7096.
- Denzin N, Schliephake A, Fröhlich A, Ziller M, Conraths FJ. On the move? *Echinococcus multilocularis* in red foxes of Saxony-Anhalt (Germany). *Transbound Emerg Dis*. 2014;61(3):239–246. ISSN 1865-1682.

- Denzin N, Conraths FJ, Mettenleiter TC, Freuling CM, Müller T. Monitoring of pseudorabies in wild boar of Germany—A spatiotemporal analysis. *Pathogens*. 2020;9(4):276. ISSN 2076-0817.
- Deutscher Jagdverband e.V. (DJV). Wildtier - Informationssystem der Länder Deutschlands (WILD)- Projekthandbuch. 1. Aufl. Bonn: DJV; 2003.
- Deutscher Jagdverband e.V. (DJV). Jahresstrecke Dachse 1987/88 bis 2004/2005. 2006a (zitiert vom 30.06.2022), <https://www.jagdverband.de/sites/default/files/dachs_0.pdf>.
- Deutscher Jagdverband e.V. (DJV). Jahresstrecke Füchse 1987/88 bis 2004/05. 2006b (zitiert vom 30.06.2022), <https://www.jagdverband.de/sites/default/files/fuchs_0.pdf>.
- Deutscher Jagdverband e.V. (DJV). Jahresstrecke Füchse 2004/05 bis 2014/15. 2016 (zitiert vom 30.06.2022), <https://www.jagdverband.de/sites/default/files/Jahresjagdstrecke%20Fuchs_14_15.pdf>.
- Deutscher Jagdverband e.V. (DJV). Jahresstrecke Dachse 2005/06 bis 2015/2016. 2017 (zitiert vom 30.06.2022), <<https://www.jagdverband.de/sites/default/files/2015-16%20Jahresstrecke%20Dachs.pdf>>.
- Deutscher Jagdverband e.V. (DJV). Tiersteckbriefe. 2020 (zitiert vom 07.08.2020), <<https://www.jagdverband.de/zahlen-fakten/tiersteckbriefe>>.
- Deutscher Jagdverband e.V. (DJV). Jahresstrecke Dachse. 2021a (zitiert vom 12.05.2022):1, <https://www.jagdverband.de/sites/default/files/2022-02/2022-01_Infografik_Jahresjagdstrecke_Dachse_2020_2021.jpg>.
- Deutscher Jagdverband e.V. (DJV). Jahresstrecke Füchse. 2021b (zitiert vom 12.05.2022):1, <https://www.jagdverband.de/sites/default/files/2022-02/2022-01_Infografik_Jahresjagdstrecke_F%C3%BChse_2020_2021.jpg>.
- Deutscher Jagdverband e.V. (DJV). Jahresstrecke Marderhund. 2021c (zitiert vom 12.05.2022):1, <https://www.jagdverband.de/sites/default/files/2022-02/2022-01_Infografik_Jahresjagdstrecke_Marderhund_2020_2021.jpg>.
- Deutscher Jagdverband e.V. (DJV). Jahresstrecke Waschbär. 2021d (zitiert vom 12.05.2022):1, <https://www.jagdverband.de/sites/default/files/2022-02/2022-01_Infografik_Jahresjagdstrecke_Waschbaer_2020_2021.jpg>.
- Dhama K, Karthik K, Tiwari R, Shabbir MZ, Barbuddhe S, Malik SVS, Singh RK. Listeriosis in animals, its public health significance (food-borne zoonosis) and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. *Vet Q*. 2015; 35(4):211–235. ISSN 1875-5941.

- Di Sabatino D, Di Francesco G, Zaccaria G, Malatesta D, Brugnola L, Marcacci M, Portanti O, De Massis F, Savini G, Teodori L, Ruggieri E, Mangone I, Badagliacca P, Lorusso A. Lethal distemper in badgers (*Meles meles*) following epidemic in dogs and wolves. *Infect Genet Evol.* 2016;46:130–137. ISSN 1567-1348.
- Docherty D, Samuel M, Nolden C, Egstad K, Griffin K. West Nile virus antibody prevalence in wild mammals, Southern Wisconsin. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12(12):1982–1984. ISSN 1080-6040.
- Donahoe SL, Lindsay SA, Krockenberger M, Phalen D, Šlapeta J. A review of neosporosis and pathologic findings of *Neospora caninum* infection in wildlife. *Int J Parasitol Parasites Wildl.* 2015;4(2):216–238. ISSN 2213-2244.
- Dowgier G, Lorusso E, Decaro N, Desario C, Mari V, Lucente MS, Lanave G, Buonavoglia C, Elia G. A molecular survey for selected viral enteropathogens revealed a limited role of Canine circovirus in the development of canine acute gastroenteritis. *Vet Microbiol.* 2017;204:54–58. ISSN 1873-2542.
- Drygala F, Stier N, Zoller H, Boegelsack K, Mix HM, Roth M. Habitat use of the raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides*) in north-eastern Germany. *Mamm Biol.* 2008;73(5):371–378. ISSN 1618-1476.
- Duarte MD, Henriques AM, Barros SC, Fagulha T, Mendonça P, Carvalho P, Monteiro M, Fevereiro M, Basto MP, Rosalino LM, Barros T, Bandeira V, Fonseca C, Cunha MV. Snapshot of viral infections in wild carnivores reveals ubiquity of parvovirus and susceptibility of Egyptian mongoose to feline panleukopenia virus. *PLoS One.* 2013;8(3):e59399. ISSN 1932-6203.
- Dubey JP, Carpenter JL, Speer CA, Topper MJ, Uggla A. Newly recognized fatal protozoan disease of dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1988;192(9):1269–1285. ISSN 0003-1488.
- Dubey JP, Hamir AN, Rupprecht CE. Acute disseminated toxoplasmosis in a red fox (*Vulpes vulpes*). *J Wildl Dis.* 1990;26(2):286–290. ISSN 0090-3558.
- Dubey JP, Lin T. Acute toxoplasmosis in a gray fox (*Urocyon cinereoargenteus*). *Vet Parasitol.* 1994;51(3-4):321–325. ISSN 0304-4017.
- Dubey JP. Review of *Neospora caninum* and neosporosis in animals. *Korean J Parasitol.* 2003;41(1):1–16. ISSN 0023-4001.
- Dubey J. Toxoplasmosis – a waterborne zoonosis. *Vet Parasitol.* 2004;126(1-2):57–72. ISSN 03044017.
- Dubey JP, Schares G, Ortega-Mora LM. Epidemiology and control of neosporosis and *Neospora caninum*. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(2):323–367. ISSN 0893-8512.
- Dubey JP. The history of *Toxoplasma gondii* - the first 100 years. *J Eukaryot Microbiol.* 2008;55(6):467–475. ISSN 1066-5234.

- Dubey JP, Schares G. Neosporosis in animals - the last five years. *Vet Parasitol.* 2011; 180(1-2):90–108. ISSN 0304-4017.
- Dubey JP, Lappin MR. Toxoplasmosis and Neosporosis. In: Greene CE, Hrsg. *Infectious Diseases of the Dog and Cat.* 4. Aufl. St. Louis: Saunders Elsevier; 2012. p. 806–827.
- Dubey JP, Whitesell LE, Culp WE, Daye S. Diagnosis and treatment of *Neospora caninum*-associated dermatitis in a red fox (*Vulpes vulpes*) with concurrent *Toxoplasma gondii* infection. *J Zoo Wildl Med.* 2014;45(2):454–457. ISSN 1042-7260.
- Dubey JP, Howe D, Furr M, Saville W, Marsh A, Reed S, Grigg M. An update on *Sarcocystis neurona* infections in animals and equine protozoal myeloencephalitis (EPM). *Vet Parasitol.* 2015;209(1-2):1–42. ISSN 0304-4017.
- Dubey JP. Introduction and history of *Toxoplasma gondii*. In: Dubey JP, Hrsg. *Toxoplasmosis of Animals and Humans.* 3. Aufl. Boca Raton: CRC Press; 2021a. p. 1–6.
- Dubey JP. Biology of *Toxoplasma gondii*. In: Dubey JP, Hrsg. *Toxoplasmosis of Animals and Humans.* 3. Aufl. Boca Raton: CRC Press; 2021b. p. 7–89.
- Dubey JP. *Toxoplasma gondii* infections in humans (*Homo sapiens*). In: Dubey JP, Hrsg. *Toxoplasmosis of Animals and Humans.* 3. Aufl. Boca Raton: CRC Press; 2021c. p. 107–133.
- Dubey JP. *Toxoplasma gondii* Infections in Cats. In: Dubey JP, Hrsg. *Toxoplasmosis of Animals and Humans.* 3. Aufl. Boca Raton: CRC Press; 2021d. p. 135–166.
- Duque-Valencia J, Sarute N, Olarte-Castillo XA, Ruíz-Sáenz J. Evolution and interspecies transmission of canine distemper virus — an outlook of the diverse evolutionary landscapes of a multi-host virus. *Viruses.* 2019;11(7):582. ISSN 1999-4915.
- Dürrwald R, Ludwig H. Borna disease virus (BDV), a (zoonotic?) worldwide pathogen. A review of the history of the disease and the virus infection with comprehensive bibliography. *Zentralbl Veterinarmed B.* 1997;44(3):147–184. ISSN 0514-7166.
- Dürrwald R, Kolodziejek J, Muluneh A, Herzog S, Nowotny N. Epidemiological pattern of classical Borna disease and regional genetic clustering of Borna disease viruses point towards the existence of to-date unknown endemic reservoir host populations. *Microbes Infect.* 2006;8(3):917–929. ISSN 1286-4579.
- Dürrwald R, Kolodziejek J, Herzog S, Nowotny N. Meta-analysis of putative human bornavirus sequences fails to provide evidence implicating Borna disease virus in mental illness. *Rev Med Virol.* 2007;17(3):181–203. ISSN 1052-9276.

- Dürrwald R, Kolodziejek J, Weissenböck H, Nowotny N. The bicolored white-toothed shrew *Crocidura leucodon* (HERMANN 1780) is an indigenous host of mammalian Borna disease virus. *PLoS One*. 2014;9(4):1–14. ISSN 1932-6203.
- Duscher GG, Leschnik M, Fuehrer HP, Joachim A. Wildlife reservoirs for vector-borne canine, feline and zoonotic infections in Austria. *Int J Parasitol Parasites Wildl*. 2015;4(1):88–96. ISSN 2213-2244.
- Eleni C, Grifoni G, Di Egidio A, Meoli R, De Liberato C. Pathological findings of *Angiostrongylus vasorum* infection in red foxes (*Vulpes vulpes*) from Central Italy, with the first report of a disseminated infection in this host species. *Parasitol Res*. 2014;113(3):1247–1250. ISSN 1432-1955.
- Elia G, Decaro N, Martella V, Cirone F, Lucente MS, Lorusso E, Di Trani L, Buonavoglia C. Detection of canine distemper virus in dogs by real-time RT-PCR. *J Virol Methods*. 2006;136(1-2):171–176. ISSN 0166-0934.
- Elia G, Cavalli A, Desario C, Lorusso E, Lucente MS, Decaro N, Martella V, Buonavoglia C. Detection of infectious canine parvovirus type 2 by mRNA real-time RT-PCR. *J Virol Methods*. 2007;146(1-2):202–208. ISSN 0166-0934.
- Engelmann A, Köhnemann BA, Michler FUF. Nahrungsökologische Analyse von Exkrementen gefangener Waschbären (*Procyon lotor* L., 1758) aus dem Müritz-Nationalpark (Mecklenburg-Vorpommern) unter Berücksichtigung individueller Parameter. *Beiträge zur Jagd- und Wildforsch*. 2011;36:587–604.
- Esteban-Redondo I, Maley S, Thomson K, Nicoll S, Wright S, Buxton D, Innes E. Detection of *T. gondii* in tissues of sheep and cattle following oral infection. *Vet Parasitol*. 1999;86(3):155–171. ISSN 0304-4017.
- Evans RH. *Baylisascaris procyonis* (Nematoda: Ascarididae) larva migrans in free-ranging wildlife in Orange County, California. *J Parasitol*. 2002;88(2):299–301. ISSN 0022-3395.
- Evermann JF, Ledbetter EC, Maes RK. Canine reproductive, respiratory, and ocular diseases due to canine herpesvirus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2011; 41(6):1097–1120. ISSN 0195-5616.
- Farber JM, Peterkin PI. *Listeria monocytogenes*, a food-borne pathogen. *Microbiol Rev*. 1991;5(3):476–511. ISSN 0032-0889.
- Favrot C, Olivry T, Dunston SM, Degorce-Rubiales F, Guy JS. Parvovirus infection of keratinocytes as a cause of canine erythema multiforme. *Vet Pathol*. 2000; 37(6):647–649. ISSN 0300-9858.
- Ferroglio E. *Pasteurella* infections. In: Gavier-Widén D, Duff JP, Meredith A, Hrsg. *Infectious Diseases of Wild Mammals and Birds in Europe*. 1. Aufl. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012a. p. 310–317.

- Ferroglio E. *Listeria* infections. In: Gavier-Widén D, Duff JP, Meredith A, Hrsg. *Infectious Diseases of Wild Mammals and Birds in Europe*. 1. Aufl. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012b. p. 413–416.
- Ferroglio E, Bosio F, Trisciuglio A, Zanet S. *Toxoplasma gondii* in sympatric wild herbivores and carnivores: epidemiology of infection in the Western Alps. *Parasit Vectors*. 2014;7(1):196. ISSN 1756-3305.
- Finnie JW. Forensic pathology of traumatic brain injury. *Vet Pathol*. 2016; 53(5):962–978. ISSN 1544-2217.
- Fischer M, Freuling CM, Müller T, Wegelt A, Kooi EA, Rasmussen TB, Voller K, Marston DA, Fooks AR, Beer M, Hoffmann B. Molecular double-check strategy for the identification and characterization of European Lyssaviruses. *J Virol Methods*. 2014;203:23–32. ISSN 0166-0934.
- Fisher C, Streicker DG, Schnell MJ. The spread and evolution of rabies virus: conquering new frontiers. *Nat Rev Microbiol*. 2018;16(4):241–255. ISSN 1740-1526.
- Friedrich-Loeffler-Institut (FLI). *Tiergesundheitsjahresbericht 2016*. 17. Aufl. Greifswald - Insel Riems: FLI; 2017.
- Friedrich-Loeffler-Institut (FLI). *Tiergesundheitsjahresbericht 2017*. 18. Aufl. Greifswald - Insel Riems: FLI; 2018a.
- Friedrich-Loeffler-Institut (FLI). *FAQ West-Nil-Virus*. Informationen des FLI: FAQs. 2018b;1:1–5.
- Friedrich-Loeffler-Institut (FLI). *Aujeszkysche Krankheit (Suides Herpesvirus 1 – SHV-1)*. In: FLI, Hrsg. *Amtliche Methodensammlung und Falldefinitionen: Anzeigepflichtige Tierseuchen*. Greifswald - Insel Riems: FLI; 2019a.
- Friedrich-Loeffler-Institut (FLI). *Tiergesundheitsjahresbericht 2018*. 19. Aufl. Greifswald - Insel Riems: FLI; 2019b.
- Friedrich-Loeffler-Institut (FLI). *Toxoplasma gondii*. In: FLI, Hrsg. *Amtliche Methodensammlung und Falldefinitionen: Meldepflichtige Tierkrankheiten*. Greifswald - Insel Riems: FLI; 2019c.
- Friedrich-Loeffler-Institut (FLI). *Bornavirus-Infektionen der Säugetiere (Erreger: Bornaviridae)*. In: FLI, Hrsg. *Amtliche Methodensammlung und Falldefinitionen: Meldepflichtige Tierkrankheiten*. Greifswald - Insel Riems: FLI; 2020a.
- Friedrich-Loeffler-Institut (FLI). *Tiergesundheitsjahresbericht 2019*. 20. Aufl. Greifswald - Insel Riems: FLI; 2020b.
- Friedrich-Loeffler-Institut (FLI). *Tollwut (Infektionen mit Lyssaviren)*. In: FLI, Hrsg. *Amtliche Methodensammlung und Falldefinitionen: Anzeigepflichtige Tierseuchen*. Greifswald - Insel Riems: FLI; 2020c.

- Friedrich-Loeffler-Institut (FLI). Tiergesundheitsjahresbericht 2020. 21. Aufl. Greifswald - Insel Riems: FLI; 2021.
- Fooks AR, Cliquet F, Finke S, Freuling C, Hemachudha T, Mani RS, Müller T, Nadin-Davis S, Picard-Meyer E, Wilde H, Banyard AC. Rabies. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(1):17091. ISSN 2056-676X.
- Fooks AR, Shipley R, Markotter W, Tordo N, Freuling CM, Müller T, McElhinney LM, Banyard AC, Rupprecht CE. Renewed public health threat from emerging lyssaviruses. *Viruses.* 2021;13(9):1769. ISSN 1999-4915.
- Frank D, Schnitter P. Pflanzen und Tiere in Sachsen-Anhalt. Ein Kompendium der Biodiversität. 1. Aufl. Rangsdorf: Natur+Text GmbH; 2016.
- Freuling CM, 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 MH, Beer M, Mettenleiter TC. Susceptibility of raccoon dogs for experimental SARS-CoV-2 infection. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(12):2982–2985. ISSN 1080-6040.
- Frölich K, Streich WJ, Fickel J, Jung S, Truyen U, Hentschke J, Dedek J, Prager D, Latz N. Epizootiologic investigations of parvovirus infections in free-ranging carnivores from Germany. *J Wildl Dis.* 2005;41(1):231–235. ISSN 0090-3558.
- Fu ZF, Jackson AC. Neuronal dysfunction and death in rabies virus infection. *J Neurovirol.* 2005;11(1):101–106. ISSN 1355-0284.
- Gaffuri A, Holmes JP. Salmonella Infections. In: Gavier-Widén D, Duff JP, Meredith A, Hrsg. *Infectious Diseases of Wild Mammals and Birds in Europe.* 1. Aufl. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 386–397.
- Gatherer D, Depledge DP, Hartley CA, Szpara ML, Vaz PK, Benkő M, Brandt CR, Bryant NA, Dastjerdi A, Doszpoly A, Gompels UA, Inoue N, Jarosinski KW, Kaul R, Lacoste V, Norberg P, Origgi FC, Orton RJ, Pellett PE, Schmid DS, Spatz SJ, Stewart JP, Trimpert J, Waltzek TB, Davison AJ. ICTV virus taxonomy profile: Herpesviridae 2021. *J Gen Virol.* 2021;102(10):1–2. ISSN 0022-1317.
- Gentil M, Gruber A, Müller E. Prevalence of dog circovirus in healthy and diarrhoeic dogs. *Tierärztliche Prax Kleintiere.* 2017;45 (K)(02):89–94. ISSN 1434-1239.
- Glass CM, McLean RG, Katz JB, Maehr DS, Cropp CB, Kirk LJ, McKeirnan AJ, Evermann JF. Isolation of pseudorabies (Aujeszky's disease) virus from a Florida panther. *J Wildl Dis.* 1994;30(2):180–184. ISSN 0090-3558.
- Gnanadurai CW, Lyon DC, Jackson AC, Fu ZF. Rabies virus. In: Munir M, Hrsg. *Mononegaviruses of veterinary importance. Volume I: Pathobiology and molecular diagnosis.* 1. Aufl. Wallingford: CABI Publishers; 2013. p. 209–223.

- Goodswen SJ, Kennedy PJ, Ellis JT. A review of the infection, genetics, and evolution of *Neospora caninum*: From the past to the present. *Infect Genet Evol.* 2013; 13(1):133–150. ISSN 1567-1348.
- Gordon MT, Anderson DC, Sharpe PT. Canine distemper virus localised in bone cells of patients with Paget's disease. *Bone.* 1991;12(3):195–201. ISSN 8756-3282.
- Gould EA. Implications for Northern Europe of the emergence of West Nile virus in the USA. *Epidemiol Infect.* 2003;131(01):583–589. ISSN 1469-4409.
- Grabner A, Herzog S, Lange-Herbst H, Frese K. Die Intra-vitam-Diagnose der Bornaschen Krankheit (BD) bei Equiden. *Pferdeheilkunde.* 2002;18(6):579–586. ISSN 0177-7726.
- Grauer A, Greiser G, Keuling O, Klein R, Strauß E, Wenzelides L, Winter A. Wildtier-Informationssystem der Länder Deutschlands. Status und Entwicklung ausgewählter Wildtierarten in Deutschland, Jahresbericht 2008. Bonn: Deutscher Jagdverband e.V. (DJV); 2008.
- Green RG, Ziegler NR, Green BB, Dewey ET. Epizootic fox encephalitis. I. General description. *Am J Epidemiol.* 1930;12(1):109–129. ISSN 1476-6256.
- Greene CE, Vandevelde M. Canine distemper. In: Greene CE, Hrsg. *Infectious disease of the dog and cat.* 4. Aufl. St. Louis: Saunders Elsevier; 2012a. p. 25–42.
- Greene CE. Canine herpesvirus infection. In: Greene CE, Hrsg. *Infectious disease of the dog and cat.* 4. Aufl. St. Louis: Saunders Elsevier; 2012b. p. 48–54.
- Greene CE, Decaro N. Canine viral enteritis. In: Greene CE, Hrsg. *Infectious disease of the dog and cat.* 4. Aufl. St. Louis: Saunders Elsevier; 2012c. p. 67–80.
- Greene CE. Rabies and other lyssavirus infections. In: Greene CE, Hrsg. *Infectious disease of the dog and cat.* 4. Aufl. St. Louis: Saunders; 2012d. p. 179–197.
- Greene CE. Bacterial meningitis. In: Sykes JE, Hrsg. *Canine and Feline Infectious Diseases.* 1. Aufl. Saint Louis: Elsevier; 2014. p. 886–892.
- Greiser G, Krüger S, Martin I, Thelke F. Status und Entwicklung ausgewählter Wildtierarten in Deutschland. Jahresbericht 2017. Wildtier-Informationssystem der Länder Deutschlands (WILD). Berlin: Deutscher Jagdverband e.V. (DJV); 2019.
- Greiser G, Krüger S, Martin I, Thelke F. Status und Entwicklung ausgewählter Wildtierarten in Deutschland. Jahresbericht 2018. Wildtier-Informationssystem der Länder Deutschlands (WILD). Berlin: Deutscher Jagdverband e.V. (DJV); 2020.
- Gutiérrez-Guzmán AV, Vicente J, Sobrino R, Perez-Ramírez E, Llorente F, Höfle U. Antibodies to West Nile virus and related flaviviruses in wild boar, red foxes and other mesomammals from Spain. *Vet Microbiol.* 2012;159(3-4):291–297. ISSN 1873-2542.

- Haas L. Familie Paramyxoviridae. In: Selbitz HJ, Truyen U, Valentin-Weigand P, Hrsg. Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre. 10. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2015. p. 522–535.
- Habarugira G, Suen WW, Hobson-Peters J, Hall RA, Bielefeldt-Ohmann H. West Nile virus: an update on pathobiology, epidemiology, diagnostics, control and “One Health” implications. *Pathogens*. 2020;9(7):589. ISSN 2076-0817.
- Hagiwara K, Matoba Y, Asawaka M. Borna bisease virus in raccoons (*Procyon lotor*) in Japan. *J Vet Med Sci*. 2009;71(8):1009–1015. ISSN 0916-7250.
- Hamir AN, Snyder DE, Lichtenfels JR. Cerebral larva migrans in a raccoon (*Procyon lotor*). *Vet Pathol*. 1999;36(6):618–620. ISSN 0300-9858.
- Handeland K, Speck S, Birtles R, Jansson DS, Gortázar C, Gavier-Widén D, Weissenböck H, Duff JP. Other bacterial infections. In: Gavier-Widén D, Duff JP, Meredith A, Hrsg. *Infectious Diseases of Wild Mammals and Birds in Europe*. 1. Aufl. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 428–451.
- Hao X, Li Y, Chen H, Chen B, Liu R, Wu Y, Xiao X, Zhou P, Li S. Canine circovirus suppresses the type I interferon response and protein expression but promotes CPV-2 replication. *Int J Mol Sci*. 2022;23(12):6382. ISSN 1422-0067.
- Hatanpaa KJ, Kim JH. Neuropathology of viral infections. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, Hrsg. *Handbook of Clinical Neurology*. Bd. 123, 1. Aufl. Amsterdam: Elsevier B.V.; 2014. p. 193–214.
- Haut M, Girl P, Oswald B, Romig T, Obiegala A, Dobler G, Pfeffer M. The Red Fox (*Vulpes vulpes*) as Sentinel for Tick-Borne Encephalitis Virus in Endemic and Non-Endemic Areas. *Microorganisms*. 2020;8(11):1817. ISSN 2076-2607.
- Hayes MA, Russell RG, Babiuk LA. Sudden death in young dogs with myocarditis caused by parvovirus. *J Am Vet Med Assoc*. 1979;174(11):1197–1203.
- Heddergott M, Frantz AC, Stubbe M, Stubbe A, Ansorge H, Osten-Sacken N. Seroprevalence and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in invasive raccoons (*Procyon lotor*) in Central Europe. *Parasitol Res*. 2017;116(8):2335–2340. ISSN 0932-0113.
- Herden C, Herzog S, Wehner T, Zink C, Richt J, Frese K. Comparison of different methods of diagnosing Borna disease in horses post mortem. *Equine Infect Dis*. 1999;8:286–290.
- Herden C, Briese T, Lipkin WI, Richt J. Bornaviridae. In: Knipe DM, Howley PM, Hrsg. *Fields Virology*. 6. Aufl. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. p. 1124–1150.
- Herr J. Ecology and behaviour of urban stone martens (*Martes foina*) in Luxembourg [PhD Thesis]. Brighton:University of Sussex; 2008.

- Herrmann D, Maksimov P, Maksimov A, Sutor A, Schwarz S, Jaschke W, Schliephake A, Denzin N, Conraths F, Schares G. *Toxoplasma gondii* in foxes and rodents from the German Federal States of Brandenburg and Saxony-Anhalt: Seroprevalence and genotypes. *Vet Parasitol.* 2012;185(2-4):78–85. ISSN 0304-4017.
- Herzog S, Rott R. Replication of Borna disease virus in cell cultures. *Med Microbiol Immunol.* 1980;168(3):153–158. ISSN 0300-8584.
- Herzog S, Frese K, Richt J, Rott R. Ein Beitrag zur Epizootiologie der Bornaschen Krankheit beim Pferd. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift.* 1994;81:374–374.
- Hlinak A, Schulze C, Bock S, Schatz J, Szentiks CA, Schumann H, Freuling CM, Müller T. Untersuchungen zu ausgewählten Infektionserregern bei Wildkarnivoren in der Region Berlin-Brandenburg. *Beiträge zur Jagd- und Wildforschung: Buchreihe für Ökologie, Bewirtschaftung und Schutz des Wildes.* 2020;45:113–123. ISSN 1436-3895.
- Hodge MJ, Wolfson C. Canine distemper virus and multiple sclerosis. *Neurology.* 1997;49(Supplement 2):S62–S69. ISSN 0028-3878.
- Hoffmann B, Tappe D, Höper D, Herden C, Boldt A, Mawrin C, Niederstraßer O, Müller T, Jenckel M, van der Grinten E, Lutter C, Abendroth B, Teifke JP, Cadar D, Schmidt-Chanasit J, Ulrich RG, Beer M. A variegated squirrel Bornavirus associated with fatal human encephalitis. *N Engl J Med.* 2015;373(2):154–162.
- Hoffmann M, Sillero-Zubiri C. *Vulpes vulpes* (amended version of 2016 assessment). IUCN Red List Threat Species 2021. 2021;;e.T23062A193903628.
- Hsu HS, Lin TH, Wu HY, Lin LS, Chung CS, Chiou MT, Lin CN. High detection rate of dog circovirus in diarrheal dogs. *BMC Vet Res.* 2016;12(1):116. ISSN 1746-6148.
- Hubálek Z, Halouzka J. West Nile fever - A reemerging mosquito-borne viral disease in Europe. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(5):643–650. ISSN 1080-6040.
- Hughes HR, Adkins S, Alkhovskiy S, Beer M, Blair C, Calisher CH, Drebot M, Lambert AJ, de Souza WM, Marklewitz M, Nunes MRT, Shí X. ICTV virus taxonomy profile: Peribunyaviridae. *J Gen Virol.* 2020;101(1):1–2. ISSN 0022-1317.
- Hummeler K, Koprowski H, Wiktor TJ. Structure and development of rabies virus in tissue culture. *J Virol.* 1967;1(1):152–170. ISSN 0022-538X.
- Hůrková L, Modrý D. PCR detection of *Neospora caninum*, *Toxoplasma gondii* and *Encephalitozoon cuniculi* in brains of wild carnivores. *Vet Parasitol.* 2006; 137(1-2):150–154. ISSN 0304-4017.
- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Current ICTV taxonomy release. 2022 (zitiert vom 10.07.2022), <[https:// ictv.global/taxonomy/](https://ictv.global/taxonomy/)>.

- Jager MC, Sloma EA, Shelton M, Miller AD. Naturally acquired canine herpesvirus-associated meningoencephalitis. *Vet Pathol.* 2017;54(5):820–827. ISSN 1544-2217.
- Jang J, Hur HG, Sadowsky M, Byappanahalli M, Yan T, Ishii S. Environmental *Escherichia coli*: ecology and public health implications-a review. *J Appl Microbiol.* 2017;123(3):570–581. ISSN 1364-5072.
- Johnson BJ, Castro AE. Isolation of canine parvovirus from a dog brain with severe necrotizing vasculitis and encephalomalacia. *J Am Vet Med Assoc.* 1984; 184(11):1398–1399.
- Jones KE, Patel NG, Levy MA, Storeygard A, Balk D, Gittleman JL, Daszak P. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature.* 2008;451(7181):990–993. ISSN 0028-0836.
- Kampen H, Holicki CM, Ziegler U, Groschup MH, Tews BA, Werner D. West Nile virus mosquito vectors (Diptera: Culicidae) in Germany. *Viruses.* 2020;12(5):1–14. ISSN 1999-4915.
- Kapil S, Yeary TJ. Canine distemper spillover in domestic dogs from urban wildlife. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2011;41(6):1069–1086. ISSN 0195-5616.
- Kapoor A, Dubovi EJ, Henriquez-Rivera JA, Lipkin WI. Complete genome sequence of the first canine circovirus. *J Virol.* 2012;86(12):7018–7018. ISSN 0022-538X.
- Kazacos KR. *Baylisascaris procyonis* and Related Species. In: Samuel WM, Pybus MJ, Kocan AA, Hrsg. *Parasitic Diseases of Wild Mammals.* Lm, 2. Aufl. Ames, Iowa: Iowa State University Press; 2001. p. 301–341.
- Kinnunen PM, Palva A, Vaheri A, Vapalahti O. Epidemiology and host spectrum of Borna disease virus infections. *J Gen Virol.* 2013;94(Pt 2):247–262. ISSN 1465-2099.
- Kirkpatrick CM, Kanitz CL, McCrocklin SM. Possible role of wild mammals in transmission of pseudorabies to swine. *J Wildl Dis.* 1980;16(4):601–614. ISSN 0090-3558.
- Klein A, Calvelage S, Schlottau K, Hoffmann B, Eggerbauer E, Müller T, Freuling CM. Retrospective enhanced bat lyssavirus surveillance in Germany between 2018–2020. *Viruses.* 2021;13(8):1538. ISSN 1999-4915.
- Klopfleisch R, Wolf P, Wolf C, Harder T, Starick E, Niebuhr M, Mettenleiter T, Teifke J. Encephalitis in a stone marten (*Martes foina*) after natural infection with highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N1. *J Comp Pathol.* 2007; 137(2-3):155–159. ISSN 0021-9975.
- Klopfleisch R, Gruber AD. Verdauungsorgane. In: Baumgärtner W, Gruber AD, Hrsg. *Spez. Pathologie für die Tiermedizin.* 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2020. p. 26–81.

- Klupp BG, Hengartner CJ, Mettenleiter TC, Enquist LW. Complete, annotated sequence of the pseudorabies virus genome. *J Virol.* 2004;78(4):2166–2166. ISSN 0022-538X.
- Kohno T, Goto T, Takasaki T, Morita C, Nakaya T, Ikuta K, Kurane I, Sano K, Nakai M. Fine structure and morphogenesis of Borna disease virus. *J Virol.* 1999; 73(1):760–766. ISSN 0022-538X.
- Kolodziejek J, Dürrwald R, Herzog S, Ehrensperger F, Lussy H, Nowotny N. Genetic clustering of Borna disease virus natural animal isolates, laboratory and vaccine strains strongly reflects their regional geographical origin. *J Gen Virol.* 2005;86(Pt 2):385–398. ISSN 0022-1317.
- Komar N. West Nile viral encephalitis. *Rev Sci Tech.* 2000;19(1):166–176. ISSN 0253-1933.
- Korn K, Coras R, Bobinger T, Herzog SM, Lücking H, Stöhr R, Huttner HB, Hartmann A, Ensser A, Schlottau K, Forth L, Angstwurm K, Höper D, Zecher D, Liesche F, Hoffmann B, Kegel V, Seehofer D, Platen S, Salzberger B, Liebert UG, Niller HH, Schmidt B, Matiasek K, Riemenschneider MJ, Brochhausen C, Banas B, Renders L, Moog P, Wunderlich S, Seifert CL, Barreiros A, Rahmel A, Weiss J, Tappe D, Herden C, Schmidt-Chanasit J, Schwemmle M, Rubbenstroth D, Schlegel J, Pietsch C, Hoffmann D, Jantsch J, Beer M. Fatal encephalitis associated with Borna disease virus 1. *N Engl J Med.* 2018;379(14):1375–1377. ISSN 0028-4793.
- Kornacka A, Cybulska A, Popiołek M, Kuśmierk N, Moskwa B. Survey of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in raccoons (*Procyon lotor*) from the Czech Republic, Germany and Poland. *Vet Parasitol.* 2018;262(September):47–50. ISSN 1873-2550.
- Kotsias F, Bucafusco D, Nuñez DA, Lago Borisovsky LA, Rodriguez M, Bratanich AC. Genomic characterization of canine circovirus associated with fatal disease in dogs in South America. *PLoS One.* 2018;14(6):1–10. ISSN 1932-6203.
- Kottwitz JJ, Preziosi DE, Miller MA, Ramos-Vara JA, Maggs DJ, Bonagura JD. Heart failure caused by toxoplasmosis in a fennec fox (*Fennecus zerda*). *J Am Anim Hosp Assoc.* 2004;40(6):501–507. ISSN 1547-3317.
- Krakowka S, Cockerell G, Koestner A. Effects of canine distemper virus infection on lymphoid function in vitro and in vivo. *Infect Immun.* 1975;11(5):1069–1078. ISSN 0019-9567.
- Kruse H, Kirkemo AM, Handeland K. Wildlife as source of zoonotic infections. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(12):2067–2072. ISSN 1080-6040.
- Kubo T, Kagawa Y, Taniyama H, Hasegawa A. Distribution of inclusion bodies in tissues from 100 dogs infected with canine distemper virus. *J Vet Med Sci.* 2007; 69(5):527–529. ISSN 0916-7250.

- Kumar M, Nandi S. Development of a SYBR Green based real-time PCR assay for detection and quantitation of canine parvovirus in faecal samples. *J Virol Methods*. 2010;169(1):198–201. ISSN 0166-0934.
- Labhardt F. *Der Rotfuchs: Naturgeschichte, Ökologie und Verhalten dieses Jagdwildes*. 2. Aufl. Hamburg: Parey Verlag; 1996.
- Langohr IM, Ramos-Vara JA, Wu CC, Froderman SF. Listeric meningoencephalomyelitis in a cougar (*Felis concolor*): Characterization by histopathologic, immunohistochemical, and molecular methods. *Vet Pathol*. 2006; 43(3):381–383. ISSN 0300-9858.
- Lanthier I, Hébert M, Tremblay D, Harel J, Dallaire AD, Girard C. Natural West Nile virus infection in a captive juvenile Arctic wolf (*Canis lupus*). *J Vet Diagnostic Investig*. 2004;16(4):326–329. ISSN 1040-6387.
- Larson DJ, Greve JH. Encephalitis caused by *Baylisascaris* migration in a silver fox. *J Am Vet Med Assoc*. 1983;183(11):1274–1275.
- Laval K, Enquist LW. The neuropathic itch caused by pseudorabies virus. *Pathogens*. 2020;9(4):254. ISSN 2076-0817.
- Lemberger KY, Gondim LF, Pessier AP, McAllister MM, Kinsel MJ. *Neospora caninum* infection in a free-ranging raccoon (*Procyon lotor*) with concurrent canine distemper virus infection. *J Parasitol*. 2005;91(4):960–961. ISSN 0022-3395.
- Lempp C, Spitzbarth I, Puff C, Cana A, Kegler K, Techangamsuwan S, Baumgärtner W, Seehusen F. New Aspects of the Pathogenesis of Canine Distemper Leukoencephalitis. *Viruses*. 2014;6(7):2571–2601. ISSN 1999-4915.
- Lempp C, Jungwirth N, Grilo ML, Reckendorf A, Ulrich A, van Neer A, Bodewes R, Pfankuche VM, Bauer C, Osterhaus ADME, Baumgärtner W, Siebert U. Pathological findings in the red fox (*Vulpes vulpes*), stone marten (*Martes foina*) and raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides*), with special emphasis on infectious and zoonotic agents in Northern Germany. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175469. ISSN 1932-6203.
- Li L, McGraw S, Zhu K, Leutenegger CM, Marks SL, Kubiski S, Gaffney P, Dela Cruz FN, Wang C, Delwart E, Pesavento PA. Circovirus in tissues of dogs with vasculitis and hemorrhage. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(4):534–541. ISSN 1080-6040.
- Lian K, Zhang M, Zhou L, Song Y, Wang G, Wang S. First report of a pseudorabies-virus-infected wolf (*Canis lupus*) in China. *Arch Virol*. 2020; 165(2):459–462. ISSN 1432-8798.
- Lichtensteiger CA, Heinz-Taheny K, Osborne TS, Novak RJ, Lewis BA, Firth ML. West Nile virus encephalitis and myocarditis in wolf and dog. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(10):1303–1306. ISSN 1080-6040.

- Lindsay DS, Dubey JP. Toxoplasmosis in wild and domestic animals. In: Weiß LM, Kim K, Hrsg. *Toxoplasma gondii*. 3. Aufl. London, Cambridge, San Diego, Oxford: Elsevier; 2020. p. 293–320.
- Long MT, Richt JA, Grabner A, Herzog S, Garten W, Herden C. Borna Disease. In: Sellon DC, Long MT, Hrsg. *Equine Infectious Diseases*. 2. Aufl. St. Louis: Elsevier; 2014. p. 226–232.e5.
- Loots AK, Mitchell E, Dalton DL, Kotzé A, Venter EH. Advances in canine distemper virus pathogenesis research: a wildlife perspective. *J Gen Virol*. 2017;98(3):311–321. ISSN 0022-1317.
- Low J, Donachie W. A review of *Listeria monocytogenes* and listeriosis. *Vet J*. 1997; 153(1):9–29. ISSN 1090-0233.
- Ludlow M, Rennick LJ, Nambulli S, de Swart RL, Paul Duprex W. Using the ferret model to study morbillivirus entry, spread, transmission and cross-species infection. *Curr Opin Virol*. 2014;4:15–23. ISSN 18796257.
- Lutz W. Die Verbreitung des Waschbären (*Procyon lotor*, Linné 1758) im mitteleuropäischen Raum. *Z Jagdwiss*. 1984;30(4):218–228. ISSN 0044-2887.
- Macdonald DW. *Unter Füchsen: eine Verhaltensstudie*. 1. Aufl. München: Knesebeck; 1993.
- Manning A, Buchan A, Skinner GR, Durham J, Thompson H. The immunological relationship between canine herpesvirus and four other herpesviruses. *J Gen Virol*. 1988;69 (Pt 7):1601–1608. ISSN 0022-1317.
- Martinez-Gutierrez M, Ruiz-Saenz J. Diversity of susceptible hosts in canine distemper virus infection: A systematic review and data synthesis. *BMC Vet Res*. 2016;12(1):78. ISSN 1746-6148.
- Masot AJ, Gil M, Risco D, Jiménez OM, Núñez JI, Redondo E. Pseudorabies virus infection (Aujeszky's disease) in an Iberian lynx (*Lynx pardinus*) in Spain: a case report. *BMC Vet Res*. 2016;13(1):6. ISSN 1746-6148.
- Matiasek K, Pfaff F, Weissenböck N, Wylezich C, Kolodziejek J, Tengstrand S, Ecke F, Nippert S, Starcky P, Litz B, Nessler J, Wohlsein P, Baumbach C, Mundhenk L, Aebischer A, Reiche S, Weidinger K, Olofsson KM, Rohdin C, Weissenbacher-Lang C, Matt J, Rosati M, Flegel T, Hörnfeldt B, Höper D, Ulrich RG, Nowotny N, Beer M, Ley C, Rubbenstroth D. Mystery of fatal "Staggering disease" unravelled: Novel rustrela virus causes severe encephalomyelitis in domestic cats. *bioRxiv*. 2022;:2022.06.01.494454[Preprint].
- McCullough B, Krakowka S, Koestner A, Shaddock J. Demyelinating activity of canine distemper virus isolates in gnotobiotic dogs. *J Infect Dis*. 1974;130(4):343–50.

- McElhinney LM, Marston DA, Golding M, Nadin-Davis SA. Laboratory diagnosis of rabies. In: Fooks AR, Jackson AC, Hrsg. Rabies. 4. Aufl. Boston: Elsevier; 2020. p. 401–444.
- Mee AP, Dixon JA, Hoyland JA, Davies M, Selby PL, Mawer EB. Detection of canine distemper virus in 100% of Paget's disease samples by in situ-reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *Bone*. 1998;23(2):171–175. ISSN 8756-3282.
- Meric SM. Canine meningitis: A changing emphasis. *J Vet Intern Med*. 1988; 2(1):26–35. ISSN 0891-6640.
- Mettenleiter TC. Aujeszky's disease and the development of the marker/DIVA vaccination concept. *Pathogens*. 2020;9(7):1–7. ISSN 2076-0817.
- Middleton DJ, Westbury HA, Morrissy CJ, Van der Heide BM, Russell GM, Braun MA, Hyatt AD. Experimental Nipah virus infection in pigs and cats. *J Comp Pathol*. 2002;126(2-3):124–136. ISSN 0021-9975.
- Miranda C, Thompson G. Canine parvovirus: the worldwide occurrence of antigenic variants. *J Gen Virol*. 2016;97(9):2043–2057. ISSN 0022-1317.
- Møller T, Nielsen SW. Toxoplasmosis in distemper-susceptible carnivora. *Pathol Vet*. 1964;1(3):189–203. ISSN 0031-2975.
- Morales J, Herzog S, Kompter C, Frese K, Rott R. Axonal transport of Borna disease virus along olfactory pathways in spontaneously and experimentally infected rats. *Med Microbiol Immunol*. 1988;177(2):51–68. ISSN 0300-8584.
- Moreno A, Chiapponi C, Sozzi E, Morelli A, Silenzi V, Gobbi M, Lavazza A, Paniccià M. Detection of a gE-deleted Pseudorabies virus strain in an Italian red fox. *Vet Microbiol*. 2020;244(March):108666. ISSN 1873-2542.
- Mörner T, Obendorf D, Artois M, Woodford M. Surveillance and monitoring of wildlife diseases. *Rev Sci Tech*. 2002;21(1):67–76.
- Müller T, Freuling CM. Rabies in terrestrial animals. In: Fooks AR, Jackson AC, Hrsg. Rabies. 4. Aufl. Boston: Elsevier; 2020. p. 195–230.
- Muñana KR. Encephalitis and meningitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 1996;26(4):857–874. ISSN 0195-5616.
- Murphy TM, Walochnik J, Hassl A, Moriarty J, Mooney J, Toolan D, Sanchez-Miguel C, O'Loughlin A, McAuliffe A. Study on the prevalence of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* and molecular evidence of *Encephalitozoon cuniculi* and *Encephalitozoon (Septata) intestinalis* infections in red foxes (*Vulpes vulpes*) in rural Ireland. *Vet Parasitol*. 2007;146(3-4):227–234. ISSN 0304-4017.
- Murray DL, Kapke CA, Evermann JF, Fuller TK. Infectious disease and the conservation of free-ranging large carnivores. *Anim Conserv*. 1999;2(4):241–254. ISSN 1367-9430.

- Nadin-Davis SA. Molecular epidemiology. In: Fooks AR, Jackson AC, Hrsg. Rabies. 4. Aufl. Boston: Elsevier; 2020. p. 143–193.
- Najdenski H, Speck S. Yersinia infections. In: Gavier-Widén D, Duff JP, Meredith A, Hrsg. Infectious Diseases of Wild Mammals and Birds in Europe. 1. Aufl. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 293–302.
- Nessler A, Baumgärtner W, Gaedke K, Zurbriggen A. Abundant expression of viral nucleoprotein mRNA and restricted translation of the corresponding viral protein in inclusion body polyoencephalitis of canine distemper. *J Comp Pathol.* 1997; 116(3):291–301. ISSN 0021-9975.
- Nessler A, Baumgärtner W, Zurbriggen A, Örvell C. Restricted virus protein translation in canine distemper virus inclusion body polyoencephalitis. *Vet Microbiol.* 1999;69(1-2):23–28. ISSN 0378-1135.
- Niller HH, Angstwurm K, Rubbenstroth D, Schlottau K, Ebinger A, Giese S, Wunderlich S, Banas B, Forth LF, Hoffmann D, Höper D, Schwemmle M, Tappe D, Schmidt-Chanasit J, Nobach D, Herden C, Brochhausen C, Velez-Char N, Mamilos A, Utpatel K, Evert M, Zoubaa S, Riemenschneider MJ, Ruf V, Herms J, Rieder G, Errath M, Matiassek K, Schlegel J, Liesche-Starnecker F, Neumann B, Fuchs K, Linker RA, Salzberger B, Freilinger T, Gartner L, Wenzel JJ, Reischl U, Jilg W, Gessner A, Jantsch J, Beer M, Schmidt B. Zoonotic spillover infections with Borna disease virus 1 leading to fatal human encephalitis, 1999-2019: an epidemiological investigation. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):467–477. ISSN 1474-4457.
- Niu L, Wang Z, Zhao L, Wang Y, Cui X, Shi Y, Chen H, Ge J. Detection and molecular characterization of canine circovirus circulating in northeastern China during 2014-2016. *Arch Virol.* 2020;165(1):137–143. ISSN 1432-8798.
- Nobach D, Bourg M, Herzog S, Lange-Herbst H, Encarnação JA, Eickmann M, Herden C. Shedding of infectious Borna disease virus-1 in living bicolored white-toothed shrews. *PLoS One.* 2015;10(8):e0137018. ISSN 1932-6203.
- Nowak E. Verbreitungs- und Bestandsentwicklung des Marderhundes, *Nyctereutes procyonoides* (Gray, 1834) in Europa. *Z Jagdwiss.* 1984;30(3):137–154. ISSN 0044-2887.
- Nowakiewicz A, Zieba P, Ziółkowska G, Gnat S, Muszyńska M, Tomczuk K, Dziedzic BM, Ulbrych Ł, Trościańczyk A. Free-living species of carnivorous mammals in Poland: Red fox, beech marten, and raccoon as a potential reservoir of *Salmonella*, *Yersinia*, *Listeria* spp. and coagulase-positive *Staphylococcus*. *PLoS One.* 2016; 11(5):1–16. ISSN 1932-6203.
- O'Driscoll JB, Buckler HM, Jeacock J, Anderson DC. Dogs, distemper and osteitis deformans: a further epidemiological study. *Bone Miner.* 1990;11(2):209–216. ISSN 01696009.

- Office International des Epizooties (OIE). Guidelines for Wildlife Disease Surveillance. OIE. 2015a;33(0):1–8.
- Office International des Epizooties (OIE). Training manual on surveillance and international reporting of diseases in wild animals. 2. Aufl. Paris: OIE; 2015b.
- Office International des Epizooties (OIE). Aujeszky's disease (Infection with Aujeszky's disease virus). In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals 2018. 8. Aufl. Paris: OIE; 2018a. p. 321–337.
- Office International des Epizooties (OIE). Rabies (infection with rabies virus and other lyssaviruses). In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals 2018. 8. Aufl. Paris: OIE; 2018b. p. 578–612.
- Office International des Epizooties (OIE). West Nile fever. In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals 2018. 8. Aufl. Paris: OIE; 2018c. p. 697–711.
- Office International des Epizooties (OIE). *Listeria monocytogenes*. In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals 2018. 8. Aufl. Paris: OIE; 2018d. p. 1705–1722.
- Office International des Epizooties (OIE). Toxoplasmosis. In: Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals 2018. 8. Aufl. Paris: OIE; 2018e. p. 1753–1764.
- Office International des Epizooties (OIE). Animal health surveillance. In: Terrestrial Animal Health Code 2021. Bd. 1&2, 29. Aufl. Paris: OIE; 2021. p. 192–229.
- Okamoto M, Kagawa Y, Kamitani W, Hagiwara K, Kirisawa R, Iwai H, Ikuta K, Taniyama H. Borna disease in a dog in Japan. *J Comp Pathol.* 2002;126(4):312–317. ISSN 0021-9975.
- O'Neill EJ, Merrett D, Jones B. Granulomatous meningoencephalomyelitis in dogs: A review. *Ir Vet J.* 2005;58(2):86–92. ISSN 0368-0762.
- Opriessnig T, Halbur PG. Concurrent infections are important for expression of porcine circovirus associated disease. *Virus Res.* 2012;164(1-2):20–32. ISSN 0168-1702.
- Origi FC, Plattet P, Sattler U, Robert N, Casaubon J, Mavrot F, Pewsner M, Wu N, Giovannini S, Oevermann A, Stoffel MH, Gaschen V, Segner H, Ryser-Degiorgis MP. Emergence of canine distemper virus strains with modified molecular signature and enhanced neuronal tropism leading to high mortality in wild carnivores. *Vet Pathol.* 2012;49(6):913–929. ISSN 0300-9858.
- Orsi RH, Wiedmann M. Characteristics and distribution of *Listeria* spp., including *Listeria* species newly described since 2009. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016; 100(12):5273–5287. ISSN 0175-7598.

- Papageorgiou KV, Suárez NM, Wilkie GS, McDonald M, Graham EM, Davison AJ. Genome sequence of canine herpesvirus. *PLoS One*. 2016;11(5):1–11. ISSN 1932-6203.
- Parrish CR, Carmichael LE, Antczak DF. Antigenic relationships between canine parvovirus type 2, feline panleukopenia virus and mink enteritis virus using conventional antisera and monoclonal antibodies. *Arch Virol*. 1982;72(4):267–278. ISSN 0304-8608.
- Parrish CR, Have P, Foreyt WJ, Evermann JF, Senda M, Carmichael LE. The global spread and replacement of canine parvovirus strains. *J Gen Virol*. 1988; 69(5):1111–1116. ISSN 0022-1317.
- Parrish CR, Aquadro CF, Strassheim ML, Evermann JF, Sgro JY, Mohammed HO. Rapid antigenic-type replacement and DNA sequence evolution of canine parvovirus. *J Virol*. 1991;65(12):6544–6552. ISSN 0022-538X.
- Parrish CR. Host range relationships and the evolution of canine parvovirus. *Vet Microbiol*. 1999;69(1-2):29–40. ISSN 0378-1135.
- Parrish CR. Parvoviridae. In: MacLachlan NJ, Dubovi EJ, Hrsg. *Fenner's Veterinary Virology*. 5. Aufl. Boston: Elsevier; 2017. p. 245–257.
- Passantino G, Marino F, Gaglio G, Patruno R, Lanteri G, Zizzo N. First report of *Angiostrongylus vasorum* in a wild red fox (*Vulpes vulpes*) from Apulia (Italy). *Vet Ital*. 2017;53(3):259–262. ISSN 1828-1427.
- Percy DH, Olander HJ, Carmichael LE. Encephalitis in the newborn pup due to a canine herpesvirus. *Vet Pathol*. 1968;5(2):135–145. ISSN 0031-2975.
- Percy DH, Munnell JF, Olander HJ, Carmichael LE. Pathogenesis of canine herpesvirus encephalitis. *Am J Vet Res*. 1970;31:145–156. ISSN 0002-9645.
- Pfaff F, Breithaupt A, Rubbenstroth D, Nippert S, Baumbach C, Gerst S, Langner C, Wylezich C, Ebinger A, Höper D, Ulrich RG, Beer M. Revisiting Rustrela virus: new cases of encephalitis and a solution to the capsid enigma. *Microbiol Spectr*. 2022; 10(2). ISSN 2165-0497.
- Pietsch C, Michalski D, Münch J, Petros S, Bergs S, Trawinski H, Lübbert C, Liebert UG. Autochthonous West Nile virus infection outbreak in humans, Leipzig, Germany, August to September 2020. *Eurosurveillance*. 2020;25(46):1–6. ISSN 1560-7917.
- Piewbang C, Jo WK, Puff C, van der Vries E, Kerdangsakonwut S, Rungspipat A, Kruppa J, Jung K, Baumgärtner W, Techangamsuwan S, Ludlow M, Osterhaus ADME. Novel canine circovirus strains from Thailand: Evidence for genetic recombination. *Sci Rep*. 2018;8(1):7524. ISSN 2045-2322.

- Pleyer U, Groß U, Schlüter D, Wilking H, Seeber F. Toxoplasmosis in Germany—epidemiology, diagnosis, risk factors, and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(25):435–444. ISSN 1866-0452.
- Poste G, Lecatsas G, Apostolov K. Electron microscope study of the morphogenesis of a new canine herpesvirus in dog kidney cells. *Arch Gesamte Virusforsch.* 1972; 39(4):317–29. ISSN 0003-9012.
- Qeska V, Barthel Y, Herder V, Stein VM, Tipold A, Urhausen C, Günzel-Apel AR, Rohn K, Baumgärtner W, Beineke A. Canine distemper virus infection leads to an inhibitory phenotype of monocyte-derived dendritic cells in vitro with reduced expression of co-stimulatory molecules and increased interleukin-10 transcription. *PLoS One.* 2014;9(4):e96121. ISSN 1932-6203.
- Reed AP, Jones EV, Miller TJ. Nucleotide sequence and genome organization of canine parvovirus. *J Virol.* 1988;62(1):266–276. ISSN 0022-538X.
- Reid HW, Weissenböck H, Erdélyi K. Flavivirus infections. In: *Gavier-Widén D, Duff JP, Meredith A, Hrsg. Infectious Diseases of Wild Mammals and Birds in Europe.* 1. Aufl. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 128–145.
- Rémond M, Sheldrick P, Lebreton F, Nardeux P, Foulon T. Gene organization in the UL region and inverted repeats of the canine herpesvirus genome. *J Gen Virol.* 1996;77 (Pt 1)(1):37–48. ISSN 0022-1317.
- Rendon-Marin S, da Fontoura Budaszewski R, Canal CW, Ruiz-Saenz J. Tropism and molecular pathogenesis of canine distemper virus. *Virol J.* 2019;16(1):30. ISSN 1743-422X.
- Rentería-Solís ZM. Disease occurrence in free-ranging raccoons (*Procyon lotor*) from rural and urban populations in north-eastern Germany [Dissertation med. vet]. Berlin:Freie Universität Berlin; 2015.
- Reubel GH, Pekin J, Venables D, Wright J, Zabar S, Leslie K, Rothwell TL, Hinds LA, Braid A. Experimental infection of European red foxes (*Vulpes vulpes*) with canine herpesvirus. *Vet Microbiol.* 2001;83(3):217–233. ISSN 0378-1135.
- Rijks JM, Osterhaus ADME, Kuiken T, Frölich K. Morbillivirus infections. In: *Gavier-Widén D, Duff JP, Meredith A, Hrsg. Infectious Diseases of Wild Mammals and Birds in Europe.* 1. Aufl. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 99–118.
- Rima B, Balkema-Buschmann A, Dundon WG, Duprex P, Easton A, Fouchier R, Kurath G, Lamb R, Lee B, Rota P, Wang L. ICTV virus taxonomy profile: Paramyxoviridae. *J Gen Virol.* 2019;100(12):1593–1594. ISSN 0022-1317.
- Rizzoli A, Jiménez-Clavero MA, Barzon L, Cordioli P, Figuerola J, Koraka P, Martina B, Moreno A, Nowotny N, Pardigon N, Sanders N, Ulbert S, Tenorio A. The challenge of West Nile virus in Europe: Knowledge gaps and research priorities. *Eurosurveillance.* 2015;20(20):21135. ISSN 1560-7917.

- Robert Koch-Institut (RKI). RKI-Ratgeber Toxoplasmose. *Epidemiol Bull.* 2018; (42):451 – 457. ISSN 2569-5266.
- Robinson AJ, Crerar SK, Sharma NW, Müller WJ, Bradley MP. Prevalence of serum antibodies to canine adenovirus and canine herpesvirus in the European red fox (*Vulpes vulpes*) in Australia. *Aust Vet J.* 2005;83(6):356–361. ISSN 0005-0423.
- Rockstroh A, Moges B, Berneck BS, Sattler T, Revilla-Fernández S, Schmoll F, Pacenti M, Sinigaglia A, Barzon L, Schmidt-Chanasit J, Nowotny N, Ulbert S. Specific detection and differentiation of tick-borne encephalitis and West Nile virus induced IgG antibodies in humans and horses. *Transbound Emerg Dis.* 2019; 66(4):tbed.13205. ISSN 1865-1674.
- Rodríguez-Prieto V, Vicente-Rubiano M, Sánchez-Matamoros A, Rubio-Guerri C, Melero M, Martínez-López B, Martínez-Avilés M, Hoinville L, Vergne T, Comin A, Schauer B, Dórea F, Pfeiffer DU, Sánchez-Vizcaíno JM. Systematic review of surveillance systems and methods for early detection of exotic, new and re-emerging diseases in animal populations. *Epidemiol Infect.* 2015; 143(10):2018–2042. ISSN 1469-4409.
- Root JJ, Bentler KT, Nemeth NM, Gidlewski T, Spraker TR, Franklin AB. Experimental infection of raccoons (*Procyon lotor*) with West Nile virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2010;83(4):803–807. ISSN 0002-9637.
- Root JJ. West Nile virus associations in wild mammals: A synthesis. *Arch Virol.* 2013; 158(4):735–752. ISSN 0304-8608.
- Root JJ, Bosco-Lauth AM. West Nile virus associations in wild mammals: An update. *Viruses.* 2019;11(5):1–11. ISSN 1999-4915.
- Rosario K, Breitbart M, Harrach B, Segalés J, Delwart E, Biagini P, Varsani A. Revisiting the taxonomy of the family Circoviridae: establishment of the genus Cyclovirus and removal of the genus Gyrovirus. *Arch Virol.* 2017;162(5):1447–1463. ISSN 0304-8608.
- Roscoe DE. Epizootiology of canine distemper in New Jersey raccoons. *J Wildl Dis.* 1993;29(3):390–395. ISSN 0090-3558.
- Rosene DL, Roy NJ, Davis BJ. A cryoprotection method that facilitates cutting frozen sections of whole monkey brains for histological and histochemical processing without freezing artifact. *J Histochem Cytochem.* 1986;34(10):1301–1315. ISSN 0022-1554.
- Rossiter JP, Jackson AC. Pathology. In: Fooks AR, Jackson AC, Hrsg. Rabies. 4. Aufl. Boston: Elsevier; 2020. p. 347–378.
- Rott R, Becht H. Natural and experimental Borna disease in animals. In: Koprowski H, Lipkin W, Hrsg. Borna Disease. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1995. p. 17–30.

- Rubbenstroth D, Schlottau K, Schwemmle M, Rissland J, Beer M. Human bornavirus research: Back on track! *PLoS Pathog.* 2019;15(8):e1007873. ISSN 1553-7374.
- Rubbenstroth D, Briese T, Dürrwald R, Horie M, Hyndman TH, Kuhn JH, Nowotny N, Payne S, Stenglein MD, Tomonaga K. ICTV virus taxonomy profile: Bornaviridae. *J Gen Virol.* 2021;102(7):1–2. ISSN 0022-1317.
- Rubbenstroth D. Borna disease virus 1 (BoDV-1). *Zoonose des Monats Erregersteckbriefe.* 2022;2022(01):1–3.
- Rupprecht C, Kuzmin I, Meslin F. Lyssaviruses and rabies: current conundrums, concerns, contradictions and controversies. *F1000Research.* 2017;6:184. ISSN 2046-1402.
- Saeki M. Ecology and conservation of the raccoon dog (*Nyctereutes procyonoides*) in Japan [PhD Thesis]. Oxford, UK:University of Oxford; 2001.
- Sakai K, Yoshikawa T, Seki F, Fukushi S, Tahara M, Nagata N, Ami Y, Mizutani T, Kurane I, Yamaguchi R, Hasegawa H, Saijo M, Komase K, Morikawa S, Takeda M. Canine distemper virus associated with a lethal outbreak in monkeys can readily adapt to use human receptors. *J Virol.* 2013;87(12):7170–7175. ISSN 0022-538X.
- Sarker S, Das S, Helbig K, Peters A, Raidal S. Genome sequence of an Australian strain of canid alphaherpesvirus 1. *Aust Vet J.* 2018;96(1-2):24–27. ISSN 0005-0423.
- Sauder C, Staeheli P. Rat model of Borna disease virus transmission: Epidemiological implications. *J Virol.* 2003;77(23):12886–12890. ISSN 0022-538X.
- Scagliarini A, Dal Pozzo F, Gallina L, Vaccari F, Morganti L. TaqMan based real time PCR for the quantification of canine distemper virus. *Vet Res Commun.* 2007; 31(Suppl. 1):261–3. ISSN 0165-7380.
- Schaudien D, Polizopoulou Z, Koutinas A, Schwab S, Porombka D, Baumgärtner W, Herden C. Leukoencephalopathy associated with parvovirus infection in Cretan hound puppies. *J Clin Microbiol.* 2010;48(9):3169–3175. ISSN 0095-1137.
- Schindler AR, Vöggtlin A, Hilbe M, Puorger M, Zlinszky K, Ackermann M, Ehrensperger F. Reverse transcription real-time PCR assays for detection and quantification of Borna disease virus in diseased hosts. *Mol Cell Probes.* 2007; 21(1):47–55. ISSN 0890-8508.
- Schlottau K, Forth L, Angstwurm K, Höper D, Zecher D, Liesche F, Hoffmann B, Kegel V, Seehofer D, Platen S, Salzberger B, Liebert UG, Niller HH, Schmidt B, Matiasek K, Riemenschneider MJ, Brochhausen C, Banas B, Renders L, Moog P, Wunderlich S, Seifert CL, Barreiros A, Rahmel A, Weiss J, Tappe D, Herden C, Schmidt-Chanasit J, Schwemmle M, Rubbenstroth D, Schlegel J, Pietsch C, Hoffmann D, Jantsch J, Beer M. Fatal encephalitic Borna disease virus 1 in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2018;379(14):1377–1379. ISSN 0028-4793.

- Schoch CL, Ciufu S, Domrachev M, Hotton CL, Kannan S, Khovanskaya R, Leipe D, Mcveigh R, O'Neill K, Robbertse B, Sharma S, Soussov V, Sullivan JP, Sun L, Turner S, Karsch-Mizrachi I. NCBI Taxonomy: a comprehensive update on curation, resources and tools. *Database*. 2020;2020(2):1–21. ISSN 1758-0463.
- Schrader C, Schielke A, Ellerbroek L, Johne R. PCR inhibitors - occurrence, properties and removal. *J Appl Microbiol*. 2012;113(5):1014–1026. ISSN 1364-5072.
- Schulze C, Baumgärtner W. Nested polymerase chain reaction and in situ hybridization for diagnosis of canine herpesvirus infection in puppies. *Vet Pathol*. 1998;35(3):209–217. ISSN 0300-9858.
- Schulze V, Große R, Fürstenau J, Forth LF, Ebinger A, Richter MT, Tappe D, Mertsch T, Klose K, Schlottau K, Hoffmann B, Höper D, Mundhenk L, Ulrich RG, Beer M, Müller K, Rubbenstroth D. Borna disease outbreak with high mortality in an alpaca herd in a previously unreported endemic area in Germany. *Transbound Emerg Dis*. 2020;67(5):tbed.13556. ISSN 1865-1674.
- Schumann N, Weinhardt G, Hrsg. *Auswertung der Streckenergebnisse in Sachsen-Anhalt - Jagdjahr 2020/21*. 1. Aufl. Langenweddingen: Landesjagdverband Sachsen-Anhalt; 2021.
- Schwab S, Herden C, Seeliger F, Papaioannou N, Psalla D, Polizopoulou Z, Baumgärtner W. Non-suppurative meningoencephalitis of unknown origin in cats and dogs: an immunohistochemical study. *J Comp Pathol*. 2007;136(2-3):96–110. ISSN 0021-9975.
- Sehl J, Teifke JP. Comparative pathology of pseudorabies in different naturally and experimentally infected species — a review. *Pathogens*. 2020;9(8):633. ISSN 2076-0817.
- Sidhu MS, Husar W, Cook SD, Dowling PC, Udem SA. Canine distemper terminal and intergenic non-protein coding nucleotide sequences: Completion of the entire CDV genome sequence. *Virology*. 1993;193(1):66–72. ISSN 0042-6822.
- Siempelkamp TJ. *Vorkommen von Staupeviren und Zoonoseerregern bei Wildkarnivoren in Thüringen [Dissertation med. vet]*. Berlin:Frei Universität Berlin; 2020.
- Simmonds P, Becher P, Bukh J, Gould EA, Meyers G, Monath T, Muerhoff S, Pletnev A, Rico-Hesse R, Smith DB, Stapleton JT. ICTV virus taxonomy profile: Flaviviridae. *J Gen Virol*. 2017;98(1):2–3. ISSN 0022-1317.
- Smith DD, Frenkel JK. Prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* in wild mammals of Missouri and east central Kansas: biologic and ecologic considerations of transmission. *J Wildl Dis*. 1995;31(1):15–21. ISSN 0090-3558.
- Smithburn KC, Hughes TP, Burke AW, Paul JH. A neurotropic virus isolated from the blood of a native of Uganda. *Am J Trop Med*. 1940;20:471–472.

- Sobrino R, Cabezón O, Millán J, Pabón M, Arnal M, Luco D, Gortázar C, Dubey J, Almeria S. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in wild carnivores from Spain. *Vet Parasitol.* 2007;148(3-4):187–192. ISSN 0304-4017.
- Sobrino R, Arnal M, Luco D, Gortázar C. Prevalence of antibodies against canine distemper virus and canine parvovirus among foxes and wolves from Spain. *Vet Microbiol.* 2008;126(1-3):251–256. ISSN 0378-1135.
- Speck S. *Escherichia* infections. In: Gavier-Widén D, Duff JP, Meredith A, Hrsg. *Infectious Diseases of Wild Mammals and Birds in Europe*. 1. Aufl. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 381–385.
- Spertzel RO, Huxsoll DL, McConnell SJ, Binn LN, Yager RH. Recovery and characterization of a herpes-like virus from dog kidney cell cultures. *Exp Biol Med.* 1965;120(3):651–655. ISSN 1535-3702.
- Spitzbarth I, Lempp C, Kegler K, Ulrich R, Kalkuhl A, Deschl U, Baumgärtner W, Seehusen F. Immunohistochemical and transcriptome analyses indicate complex breakdown of axonal transport mechanisms in canine distemper leukoencephalitis. *Brain Behav.* 2016;6(7):e00472. ISSN 2162-3279.
- Staehele P, Sauder C, Hausmann J, Ehrensperger F, Schwemmle M. Epidemiology of Borna disease virus. *J Gen Virol.* 2000;81(9):2123–2135. ISSN 0022-1317.
- Ständige Impfkommission beim Robert Koch-Institut (STIKO). Empfehlungen der Ständigen Impfkommission beim Robert Koch-Institut 2021. 2021;34(August):6.
- Ständige Impfkommission Veterinärmedizin (StIKo Vet). Leitlinie zur Impfung von Kleintieren. Leitlinien der Ständigen Impfkommission Veterinärmedizin (StIKo Vet), 6. Aufl. Greifswald - Insel Riems: Friedrich-Loeffler-Inst.; 2022.
- Stewart SE, David-Ferreira J, Lovelace E, Landon J, Stock N. Herpes-like virus isolated from neonatal and fetal dogs. *Science.* 1965;148(3675):1341–1343. ISSN 0036-8075.
- Stitz L, Nöske K, Planz O, Furrer E, Lipkin WI, Bilzer T. A functional role for neutralizing antibodies in Borna disease: influence on virus tropism outside the central nervous system. *J Virol.* 1998;72(11):8884–8892. ISSN 0022-538X.
- Stitz L, Bilzer T, Planz O. The immunopathogenesis of Borna disease virus infection. *Front Biosci.* 2002;7:d541–555. ISSN 1093-9946.
- Stope M. Wild raccoons in Germany as a reservoir for zoonotic agents. *Eur J Wildl Res.* 2019;65(6):94. ISSN 1612-4642.
- Streck AF, Rüter D, Truyen U, Homeier T. An updated TaqMan real-time PCR for canine and feline parvoviruses. *J Virol Methods.* 2013;193(1):6–8. ISSN 1879-0984.

- Stubbe M, Krapp F. Handbuch der Säugetiere Europas - Band 5: Raubsäuger (Teil I: Canidae, Ursidae, Procyonidae, Mustelidae 1). 1. Aufl. Wiesbaden: AULA-Verlag GmbH; 1993a.
- Stubbe M, Krapp F. Handbuch der Säugetiere Europas - Band 5: Raubsäuger (Teil II: Mustelidae 2, Viverridae, Herpestidae, Felidae). 1. Aufl. Wiesbaden: AULA-Verlag GmbH; 1993b.
- Summers BA, Greisen HA, Appel MJG. Early events in canine distemper demyelinating encephalomyelitis. *Acta Neuropathol.* 1979;46(1-2):1–10. ISSN 0001-6322.
- Summers BA, Appel MJ. Demyelination in canine distemper encephalomyelitis: an ultrastructural analysis. *J Neurocytol.* 1987;16(6):871–81. ISSN 0300-4864.
- Summers BA, Appel MJG. Aspects of canine distemper virus and measles virus encephalomyelitis. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 1994;20(6):525–534. ISSN 0305-1846.
- Süss J, Klaus C, Gerstengarbe FW, Werner PC. What makes ticks tick? Climate change, ticks, and tick-borne diseases. *J Travel Med.* 2008;15(1):39–45. ISSN 1195-1982.
- Sutor A, Kauhala K, Ansorge H. Diet of the raccoon dog *Nyctereutes procyonoides* — a canid with an opportunistic foraging strategy. *Acta Theriol (Warsz).* 2010; 55(2):165–176. ISSN 0001-7051.
- Sutor A, Schwarz S, Conraths FJ. Der Marderhund (*Nyctereutes procyonoides*) in Deutschland - ein etablierter Neubürger als Wirt und Vektor für Parasiten und andere Pathogene. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 2011;124(11 / 12):457–464.
- Talarico LR, Schatzberg SJ. Idiopathic granulomatous and necrotising inflammatory disorders of the canine central nervous system: a review and future perspectives. *J Small Anim Pract.* 2010;51(3):138–149. ISSN 0022-4510.
- Taylor LH, Latham SM, Woolhouse ME. Risk factors for human disease emergence. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2001;356(1411):983–989. ISSN 0962-8436.
- Thaiwong T, Wise AG, Maes RK, Mullaney T, Kiupel M. Canine circovirus 1 (CaCV-1) and canine parvovirus 2 (CPV-2): Recurrent dual infections in a Papillon breeding colony. *Vet Pathol.* 2016;53(6):1204–1209. ISSN 1544-2217.
- Tijssen P. Molecular and structural basis of the evolution of parvovirus tropism. *Acta Vet Hung.* 1999;47(3):379–394. ISSN 0236-6290.
- Tipold A. Übersicht zu entzündlichen Erkrankungen des zentralen Nervensystems beim Kleintier. *Prakt Tierarzt.* 2007;88(12):968–975. ISSN 0032-681X.
- Truyen U, Platzer G, Parrish CR, Hänichen T, Hermanns W, Kaaden OR. Detection of canine parvovirus DNA in paraffin-embedded tissues by polymerase chain reaction. *J Vet Med Ser B.* 1994;41(1-10):148–152. ISSN 0931-1793.

- Truyen U, Müller T, Heidrich R, Tackmann K, Carmichael LE. Survey on viral pathogens in wild red foxes (*Vulpes vulpes*) in Germany with emphasis on parvoviruses and analysis of a DNA sequence from a red fox parvovirus. *Epidemiol Infect.* 1998;121(2):433–40. ISSN 0950-2688.
- Truyen U. Einzelstrang-DNA-Viren. In: Selbitz HJ, Truyen U, Valentin-Weigand P, Hrsg. *Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre*. 10. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2015. p. 458–471.
- Turčeková L, Hurníková Z, Spišák F, Miterpáková M, Chovancová B. *Toxoplasma gondii* in protected wildlife in the Tatra National Park (TANAP), Slovakia. *Ann Agric Environ Med.* 2014;21(2):235–238. ISSN 1232-1966.
- Uhl EW, Kelderhouse C, Buikstra J, Blick JP, Bolon B, Hogan RJ. New world origin of canine distemper: Interdisciplinary insights. *Int J Paleopathol.* 2019;24(March 2018):266–278. ISSN 1879-9817.
- Urbani L, Tryland M, Ehrich D, Fuglei E, Battilani M, Balboni A. Ancient origin and genetic segregation of canine circovirus infecting arctic foxes (*Vulpes lagopus*) in Svalbard and red foxes (*Vulpes vulpes*) in Northern Norway. *Transbound Emerg Dis.* 2020;00:1–11. ISSN 1865-1674.
- Url A, Truyen U, Rebel-Bauder B, Weissenböck H, Schmidt P. Evidence of parvovirus replication in cerebral neurons of cats. *J Clin Microbiol.* 2003;41(8):3801–3805. ISSN 0095-1137.
- Uzal FA, Plattner BL, Hostetter JM. Alimentary System. In: Maxie MG, Hrsg. *Jubb, Kennedy & Palmer's Pathology of Domestic Animals: Volume 2*. 6. Aufl. St. Louis: Elsevier; 2016. p. 1–257.e2.
- van der Meulen KM, Pensaert MB, Nauwynck HJ. West Nile virus in the vertebrate world. *Arch Virol.* 2005;150(4):637–657. ISSN 0304-8608.
- Vandeveld M, Meier C. Multiple sclerosis and canine distemper encephalitis. *J Neurol Sci.* 1980;47(2):255–260. ISSN 0022510X.
- Vandeveld M, Higgins R, Oevermann A. Metabolic–toxic diseases. In: Vandeveld M, Higgins R, Oevermann A, Hrsg. *Veterinary Neuropathology: Essentials of Theory and Practice*. 1. Aufl. Chichester: Wiley-Blackwell; 2012. p. 106–128.
- van Moll P, Alldinger S, Baumgärtner W, Adami M. Distemper in wild carnivores: An epidemiological, histological and immunocytochemical study. *Vet Microbiol.* 1995; 44(2-4):193–199. ISSN 0378-1135.
- Verin R, Mugnaini L, Nardoni S, Papini RA, Ariti G, Poli A, Mancianti F. Serologic, molecular, and pathologic survey of *Toxoplasma gondii* infection in free-ranging red foxes (*Vulpes vulpes*) in central Italy. *J Wildl Dis.* 2013;49(3):545–551. ISSN 1943-3700.

- Verpoest S, Cay AB, Bertrand O, Saulmont M, De Regge N. Isolation and characterization of pseudorabies virus from a wolf (*Canis lupus*) from Belgium. *Eur J Wildl Res.* 2014;60(1):149–153. ISSN 1612-4642.
- von Messling V. Paramyxoviridae and Pneumoviridae. In: MacLachlan NJ, Dubovi EJB, Hrsg. *Fenner's Veterinary Virology*. 5. Aufl. Boston: Elsevier; 2017. p. 327–356.
- Walker PJ, Freitas-Astúa J, Bejerman N, Blasdell KR, Breyta R, Dietzgen RG, Fooks AR, Kondo H, Kurath G, Kuzmin IV, Ramos-González PL, Shi M, Stone DM, Tesh RB, Tordo N, Vasilakis N, Whitfield AE. ICTV virus taxonomy profile: Rhabdoviridae 2022. *J Gen Virol.* 2022;103(6):2021–2022. ISSN 0022-1317.
- Wallace RM, Blanton J. Epidemiology. In: Fooks AR, Jackson AC, Hrsg. *Rabies*. 4. Aufl. Boston: Elsevier; 2020. p. 103–142.
- Wandeler P, Funk SM, Largiadèr CR, Gloor S, Breitenmoser U. The city-fox phenomenon: Genetic consequences of a recent colonization of urban habitat. *Mol Ecol.* 2003;12(3):647–656. ISSN 0962-1083.
- Wang LF, Eaton BT. Bats, civets and the emergence of SARS. In: *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* Bd. 315. 2007. p. 325–344.
- Wanha K, Edelhofer R, Gabler-Eduardo C, Prosl H. Prevalence of antibodies against *Neospora caninum* and *Toxoplasma gondii* in dogs and foxes in Austria. *Vet Parasitol.* 2005;128(3-4):189–193. ISSN 0304-4017.
- Wasson K, Peper RL. Mammalian microsporidiosis. *Vet Pathol.* 2000;37(2):113–128. ISSN 0300-9858.
- Weissenböck H, Suchy A, Holzmann H. Tick-borne encephalitis in dogs: neuropathological findings and distribution of antigen. *Acta Neuropathol.* 1998a; 95(4):361–366. ISSN 0001-6322.
- Weissenböck H, Nowotny N, Caplazi P, Kolodziejek J, Ehrensperger F. Borna disease in a dog with lethal meningoencephalitis. *J Clin Microbiol.* 1998b;36(7):2127–2130. ISSN 0095-1137.
- Wensman JJ, Thorén P, Hakhverdyan M, Belák S, Berg M. Development of a real-time RT-PCR assay for improved detection of Borna disease virus. *J Virol Methods.* 2007; 143(1):1–10. ISSN 0166-0934.
- Widén F, das Neves CG, Ruiz-Fons F, Reid HW, Kuiken T, Gavier-Widén D, Kaleta EF. Herpesvirus infections. In: Gavier-Widén D, Duff JP, Meredith A, Hrsg. *Infectious Diseases of Wild Mammals and Birds in Europe*. 1. Aufl. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 1–36.
- Wiesner E, Ribbeck R. *Lexikon der Veterinärmedizin*. 4. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2000.

- Wilking H, Thamm M, Stark K, Aebischer T, Seeber F. Prevalence, incidence estimations, and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in Germany: a representative, cross-sectional, serological study. *Sci Rep.* 2016;6(February):22551. ISSN 2045-2322.
- Wittmann G. Aujezsky's disease. *Rev Sci Tech l'OIE.* 1986;5(4):959–1009. ISSN 0253-1933.
- Wohlsein P, Deschl U, Baumgärtner W. Nonlesions, unusual cell types, and postmortem artifacts in the central nervous system of domestic animals. *Vet Pathol.* 2013;50(1):122–143. ISSN 0300-9858.
- Wohlsein P, Reifinger M. Todeszeichen und Wundaltersbestimmung. In: Baumgärtner W, Gruber AD, Hrsg. *Allgemeine Pathologie für die Tiermedizin.* 2. Aufl. Stuttgart: Enke Verlag; 2015. p. 269–281.
- Wohlsein P, Peters M, Schulze C, Baumgärtner W. Thermal injuries in veterinary forensic pathology. *Vet Pathol.* 2016;53(5):1001–1017. ISSN 1544-2217.
- Wong G, Lu J, Zhang W, Gao GF. Pseudorabies virus: a neglected zoonotic pathogen in humans? *Emerg Microbes Infect.* 2019;8(1):150–154. ISSN 2222-1751.
- Wozencraft WC. Order Carnivora. In: Wilson DE, Reeder DM, Hrsg. *Mammal Species of the World: A Taxonomic and Geographic Reference - Volume 1.* 3. Aufl. Baltimore, Maryland: Johns Hopkins University Press; 2005. p. 532–628.
- Woźniakowski G, Samorek-Salamonowicz E. Animal herpesviruses and their zoonotic potential for cross-species infection. *Ann Agric Environ Med.* 2015; 22(2):191–194. ISSN 1232-1966.
- Wunner WH, Conzelmann KK. Rabies virus. In: Fooks AR, Jackson AC, Hrsg. *Rabies.* 4. Aufl. Boston: Elsevier; 2020. p. 43–81.
- Wünschmann A, Alldinger S, Kremmer E, Baumgärtner W. Identification of CD4+ and CD8+ T cell subsets and B cells in the brain of dogs with spontaneous acute, subacute-, and chronic-demyelinating distemper encephalitis. *Vet Immunol Immunopathol.* 1999;67(2):101–116. ISSN 0165-2427.
- Wyrosdick HM, Schaefer JJ. *Toxoplasma gondii*: history and diagnostic test development. *Anim Heal Res Rev.* 2015;16(2):150–162. ISSN 1466-2523.
- Yang X, Guan H, Li C, Li Y, Wang S, Zhao X, Zhao Y, Liu Y. Characteristics of human encephalitis caused by pseudorabies virus: A case series study. *Int J Infect Dis.* 2019;87(107):92–99. ISSN 1878-3511.
- Yon L, Duff JP, Ågren EO, Erdélyi K, Ferroglio E, Godfroid J, Hars J, Hestvik G, Horton D, Kuiken T, Lavazza A, Markowska-Daniel I, Martel A, Neimanis A, Pasmans F, Price SJ, Ruiz-Fons F, Ryser-Degiorgis MP, Widén F, Gavrier-Widén D.

- Recent changes in infectious diseases in european wildlife. *J Wildl Dis.* 2019;55(1):3. ISSN 0090-3558.
- Yu XL, Chen NH, Hu DM, Zhang W, Li XX, Wang BY, Kang LP, Li XD, Liu Q, Tian KG. Detection of *Neospora caninum* from farm-bred young blue foxes (*Alopex lagopus*) in China. *J Vet Med Sci.* 2009;71(1):113–115. ISSN 0916-7250.
- Zaccaria G, Malatesta D, Scipioni G, Di Felice E, Campolo M, Casaccia C, Savini G, Di Sabatino D, Lorusso A. Circovirus in domestic and wild carnivores: An important opportunistic agent? *Virology.* 2016;490:69–74. ISSN 0042-6822.
- Zachary JF. Nervensystem. In: McGavin MD, Zachary JF, Hrsg. *Pathologie der Haustiere.* 4. Aufl. Urban & Fischer Verlag; 2009. p. 765–874.
- Zell R, Delwart E, Gorbalenya AE, Hovi T, King AMQ, Knowles NJ, Lindberg AM, Pallansch MA, Palmenberg AC, Reuter G, Simmonds P, Skern T, Stanway G, Yamashita T. ICTV virus taxonomy profile: Picornaviridae. *J Gen Virol.* 2017; 98(10):2421–2422. ISSN 0022-1317.
- Ziegler U, Lühken R, Keller M, Cadar D, van der Grinten E, Michel F, Albrecht K, Eiden M, Rinder M, Lachmann L, Höper D, Vina-Rodriguez A, Gaede W, Pohl A, Schmidt-Chanasit J, Groschup MH. West Nile virus epizootic in Germany, 2018. *Antiviral Res.* 2019;162:39–43. ISSN 0166-3542.
- Ziegler U, Santos PD, Groschup MH, Hattendorf C, Eiden M, Höper D, Eisermann P, Keller M, Michel F, Klopffleisch R, Müller K, Werner D, Kampen H, Beer M, Frank C, Lachmann R, Tews BA, Wylezich C, Rinder M, Lachmann L, Grünewald T, Szentiks CA, Sieg M, Schmidt-Chanasit J, Cadar D, Lühken R. West Nile virus epidemic in Germany triggered by epizootic emergence, 2019. *Viruses.* 2020; 12(4):1–18. ISSN 1999-4915.
- Ziegler U, Bergmann F, Fischer D, Müller K, Holicki CM, Sadeghi B, Sieg M, Keller M, Schwehn R, Reuschel M, Fischer L, Krone O, Rinder M, Schütte K, Schmidt V, Eiden M, Fast C, Günther A, Globig A, Conraths FJ, Staubach C, Brandes F, Lierz M, Korbel R, Vahlenkamp TW, Groschup MH. Spread of West Nile virus and Usutu virus in the German bird population, 2019–2020. *Microorganisms.* 2022; 10(4):807. ISSN 2076-2607.
- Zwick W, Seifried O. Untersuchungen über die in Hessen gehäuft auftretende seuchenhafte Gehirn- und Rückenmarksentzündung (Bornasche Krankheit) bei Pferden. *Berl Munch Tierarztl Wochenschr.* 1924;40:465–471.
- Zwick W, Seifried O, Witte J. Experimentelle Untersuchungen über die seuchenhafte Gehirn- und Rückenmarksentzündung der Pferde (Bornasche Krankheit). *Z Infkrkh Haustiere.* 1927;30:42.



Supplementary Material

1 SUPPLEMENTARY DATA

Animals with Behavioral Data and Pathogens Detected

Out of the 1124 animals total, we had behavioral data for 136 individuals (12.10%). Abnormal behavior was noted in 121 individuals and normal in 15 others (Supplementary Table S1).

We could detect an infectious pathogen in 95 of the 121 animals (78.51%) with abnormal behavior. Significantly most often, canine distemper virus (CDV) alone ($n=69$) or in combination with other pathogens ($n=19$) was found (88/95; 92.63%; $\chi^2=7.84$; p -value=0.0051). The pathogens combined with CDV were in detail: fox circovirus (FoxCV) ($n=8$), canine parvovirus type 2, 2a, 2b or 2c (CPV-2) ($n=5$), nematode larvae ($n=2$), *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) ($n=1$), FoxCV and *Streptococcus canis* ($n=1$), *Pasteurella canis* ($n=1$) as well as *Salmonella enterica* subsp. *enterica* ($n=1$). Among the other seven animals (7/95; 7.37%), FoxCV ($n=6$) and CPV-2 ($n=1$) were found. Histopathological changes were observed in 70 of the 95 animals (73.68%). It is known, that CDV-infected wild carnivores may show behavioral changes due to brain lesions (1, 2, 3, 4). This indicates a relationship between the distemper infection and the presence of the abnormal behavior, as demonstrated by Chi-squared test.

No pathogens were detected in the 26 remaining animals with abnormal behavior (26/121; 21.49%). However, histopathological changes were found in eight of them (30.77%).

Fifteen animals did show normal behavior (15/136; 11.03%). In seven of them (46.67%) an infectious pathogen was found. Again, CDV alone ($n=3$) or in combination with FoxCV ($n=2$) was most prevalent followed by FoxCV alone ($n=1$) and nematode larvae ($n=1$). Of the animals with normal behavior and pathogen detection, in five of seven (71.43%) histopathological changes were observed.

In eight of the 15 animals (53.33%) with normal behavior we failed to detect any pathogens with the tests we performed. One of them (12.50%) showed histopathological changes.

Supplementary Material

2 SUPPLEMENTARY FIGURES

	a,bp, fa		distribution			infiltrate composition				
	foc	mf	dif	ly	plc	mac	neu	eos		
cerebellum										
<i>meninx</i>										
distr. infiltr.										
pva	sporadically:		partly:		dominating:					
diagnosis										
<i>grey matter</i>										
pva										
par										
sat										
gli										
nn										
np										
vac										
mal										
<i>white matter</i>										
pva										
par										
gli										
vac/dem										
mal										
diagnosis										
cerebrum										
<i>meninx</i>										
distr. infiltr.										
pva	sporadically:		partly:		dominating:					
diagnosis										
<i>grey matter</i>										
pva										
par										
sat										
gli										
nn										
np										
vac										
mal										
<i>white matter</i>										
pva										
par										
pve										
gli										
vac/dem										
mal										
diagnosis										
hippocampus										
<i>grey matter</i>										
pva										
par										
sat										
gli										
nn										
np										
vac										
mal										
<i>white matter</i>										
pva										
par										
pve										
gli										
vac/dem										
mal										
diagnosis										
brain stem/medulla oblongata										
<i>meninx</i>										
distr. infiltr.										
pva	sporadically:		partly:		dominating:					
diagnosis										
<i>grey matter</i>										
pva										
par										
sat										
gli										
nn										
np										
vac										
mal										
<i>white matter</i>										
pva										
par										
gli										
vac/dem										
mal										
diagnosis										
ib	yes	no	loc.:							

main diagnosis:

lab-ID:

Figure S1. Evaluation scheme for histopathological examination of the brain samples. Abbreviations: autolysis (a), bacterial putrefaction (bp), freezing artifacts (fa), focal (foc), multifocal (mf), diffuse (dif), lymphocytes (ly), plasma cells (plc), macrophages (mac), neutrophil granulocytes (neu), eosinophilic granulocytes (eos), distribution of infiltrates (distr. infiltr.), perivascular (pva), parenchymatous (par), satellitosis (sat), gliosis (gli), neuronal necrosis (nn), neuronophagia (np), vacuolization (vac), malacia (mal), vacuolization/demyelination (vac/dem), periventricular (pve), inclusion bodies (ib), localization (loc)

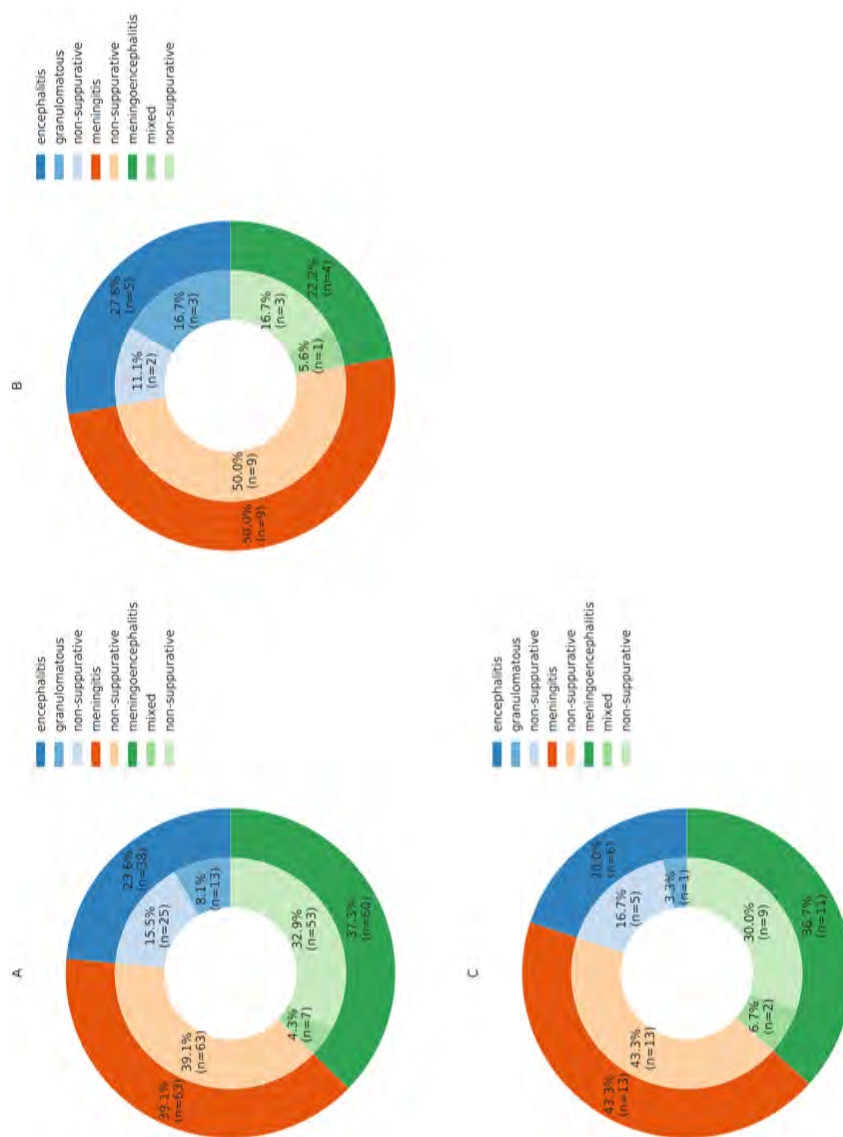


Figure S2. Localization (outer circle) and associated characterization (inner circle) of inflammatory processes in the brain of animals with detection of (A) CDV ($n=161/349$), (B) CPV-2 ($n=30/77$) and (C) FoxCV ($n=18/72$); Abbreviation: number of animals (n)

Supplementary Material

3 SUPPLEMENTARY TABLES

Table S1 Data of all animals in the study, including Lab-ID, signalment, preliminary report, main histopathological findings in the brain and pathogens detected with method. Abbreviations: Landkreis Anhalt-Bitterfeld (ABI), Landkreis Boerde (BK), Burgenlandkreis (BLK), Dessau-Rosslau (DE), Halle (Saale) (HAL), Landkreis Harz (HZ), Landkreis Jerichow-I and (JL), Magdeburg (MD), Landkreis Mansfeld-Suedharz (MSH), Altmarkkreis Salzwedel (SAW), Landkreis Stendal (SDL), Landkreis Saalekreis (SK), Salzlandkreis (SLK), Landkreis Wittenberg (WB), canine distemper virus (CDV), canine parvovirus type 2, 2a, 2b or 2c (CPV-2), fox circovirus (FoxCV), *Listeria monocytogenes* (*L. monocytogenes*), *Neospora caninum* (*N. caninum*), *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), (reverse transcription) quantitative polymerase chain reaction ((RT)-qPCR); bacteriological examination (BE); histopathological examination (HE); immunohistochemistry (IHC)

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
164.10002955	2016-01-04	red fox	male	adult	SK	shot	abnormal	non-suppurative meningitis	none
164.10002956	2016-01-06	raccoon	female	adult	JL	found dead	not specified	no significant findings	none
164.10004506	2016-01-06	red fox	male	adult	ABI	found dead	not specified	no significant findings	none
164.10007250	2016-01-08	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	none
164.10007251	2016-01-10	raccoon	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
164.10007252	2016-01-10	martin	male	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis	none
164.10007263	2016-01-11	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis	none
164.10007276	2016-01-11	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10009150	2016-01-09	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
164.10009151	2016-01-07	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
164.10009254	2016-01-09	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10010780	2016-01-09	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10010781	2016-01-10	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10010782	2016-01-10	martin	male	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	none
164.10013021	2016-01-13	red fox	male	adult	HZ	shot	abnormal	no significant findings	none
164.10014321	2016-01-15	red fox	male	adult	HAL	shot	not specified	no significant findings	<i>Streptococcus canis</i> (BE)

Continued on the following page

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
16410016388	2016-01-16	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410016389	2016-01-16	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
16410016390	2016-01-16	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410016391	2016-01-16	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410016392	2016-01-16	red fox	female	adult	DE	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CDV ((RT)-qPCR)
16410016393	2016-01-17	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410016398	2016-01-16	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410017649	2016-01-17	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
16410017650	2016-01-19	red fox	male	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
16410018322	2016-01-19	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	gliosis, satellitosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
16410022109	2016-01-21	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, satellitosis, neuronal necrosis	none
16410022110	2016-01-16	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410022472	2016-01-21	raccoon	male	adult	ABI	shot	not specified	non-suppurative encephalitis	none
16410023908	2016-01-21	red fox	male	adult	HAL	not specified	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR), <i>Streptococcus canis</i> (BE)
16410023909	2016-01-21	red fox	male	juvenile	SAW	shot	not specified	gliosis	none
16410023910	2016-01-19	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
16410024085	2016-01-23	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
16410024086	2016-01-23	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
16410024087	2016-01-23	red fox	female	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
16410024088	2016-01-23	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
16410024091	2016-01-23	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
16410024092	2016-01-23	red fox	female	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
16410024093	2016-01-23	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
16410025131	2016-01-21	red fox	male	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
16410025132	2016-01-24	red fox	male	adult	JL	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
16410025133	2016-01-21	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410025138	2016-01-21	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410025139	2016-01-21	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410025144	2016-01-21	red fox	female	adult	ABI	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, vacuolization/demyelination	none
16410025145	2016-01-21	red fox	female	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	none
16410025146	2016-01-21	red fox	male	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	none
16410025147	2016-01-21	red fox	male	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	none
16410025148	2016-01-21	red fox	female	adult	ABI	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
16410027120	2016-01-23	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	none
16410027121	2016-01-23	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410027123	2016-01-23	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
16410027124	2016-01-25	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410027125	2016-01-24	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT-qPCR)
16410027126	2016-01-25	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	none
16410027127	2016-01-26	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	none
16410027128	2016-01-22	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT-qPCR)
16410027129	2016-01-26	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410027130	2016-01-23	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
16410027227	2016-01-23	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT-qPCR)
16410027229	2016-01-23	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
16410027362	2016-01-26	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410027363	2016-01-26	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
16410030211	2016-01-23	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
16410030212	2016-01-23	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410030213	2016-01-23	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
16410030214	2016-01-26	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410032413	2016-01-23	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410032414	2016-01-23	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	none
16410033948	2016-01-28	red fox	male	adult	SDL	found dead	normal	non-suppurative meningitis	CDY ((RT)-qPCR)
16410038994	2016-01-30	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410038995	2016-02-01	red fox	male	adult	BLK	shot	abnormal	vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
16410041158	2016-02-01	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410041202	2016-01-31	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410042635	2016-01-30	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410046261	2016-02-05	red fox	female	adult	HAL	not specified	not specified	non-suppurative encephalitis, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
16410046765	2016-02-07	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
16410046766	2016-02-06	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
16410046767	2016-02-06	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	vacuolization/demyelination	FoxCV ((RT)-qPCR)
16410046768	2016-02-06	raccoon	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
16410048006	2016-02-06	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
16410048007	2016-02-07	raccoon	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410049103	2016-02-09	red fox	male	adult	SK	found dead	not specified	vacuolization/demyelination	none
16410050819	2016-02-09	raccoon	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410050820	2016-02-11	red fox	female	adult	ABI	found dead	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
16410050821	2016-02-11	red fox	male	adult	ABI	not specified	not specified	vacuolization/demyelination	none
16410054917	2016-02-11	red fox	male	adult	HAL	not specified	not specified	no significant findings	none
16410057359	2016-02-13	red fox	male	adult	HAL	shot	abnormal	gliosis, vacuolization/demyelination	none
16410057361	2016-02-15	red fox	female	adult	HAL	shot	abnormal	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
16410057362	2016-02-15	raccoon	male	adult	HAL	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis	CDY ((RT)-qPCR)
16410057363	2016-02-14	badger	female	adult	BLK	shot	abnormal	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis	CPV-2 ((RT)-qPCR)
16410058457	2016-02-14	red fox	male	adult	SK	shot	abnormal	gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis	CDY ((RT)-qPCR)
16410060140	2016-02-14	red fox	female	adult	SAW	not specified	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, vacuolization/demyelination	none
16410060141	2016-02-16	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410060153	2016-02-16	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410060154	2016-02-16	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410060155	2016-02-16	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410069477	2016-02-22	raccoon	male	adult	ABI	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	none
16410069478	2016-02-22	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	none
16410069578	2016-02-22	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
16410069579	2016-02-22	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	none
16410071044	2016-02-21	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
16410071045	2016-02-23	red fox	male	adult	HAL	not specified	not specified	no significant findings	none
16410073208	2016-02-23	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
16410073209	2016-02-19	raccoon	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CDV/CPV-2 ((RT)-qPCR)
16410075468	2016-02-27	red fox	female	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
16410075565	2016-02-23	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
16410075566	2016-02-25	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
16410077630	2016-02-28	red fox	female	adult	SK	shot	abnormal	non-suppurative encephalitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
16410079273	2016-02-28	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
16410079277	2016-02-28	red fox	female	adult	SK	found dead	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
16410079283	2016-03-01	red fox	male	adult	SK	found dead	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis, satellitosis	CDV ((RT)-qPCR)
16410081900	2016-03-01	red fox	male	adult	HAL	not specified	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	none
16410087112	2016-03-05	red fox	male	adult	WB	shot	abnormal	non-suppurative meningitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, vacuolization/demyelination	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
16410087113	2016-03-04	red fox	female	adult	ABI	found dead	normal	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
16410089589	2016-03-06	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410089590	2016-03-07	raccoon	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410093955	2016-03-10	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
16410095926	2016-03-10	red fox	male	adult	DE	found dead	abnormal	no significant findings	none
16410096032	2016-03-10	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
16410096033	2016-03-10	red fox	male	adult	WB	shot	abnormal	vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
16410096034	2016-03-10	red fox	male	adult	WB	shot	abnormal	vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
16410097450	2016-03-11	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
16410099588	2016-03-14	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
16410103436	2016-03-15	raccoon	male	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
16410103437	2016-03-13	raccoon dog	female	adult	JL	shot	not specified	mixed meningoencephalitis, vacuolization/demyelination, malacia	CDV ((RT)-qPCR)
16410108666	2016-02-26	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410110704	2016-03-21	raccoon	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410110705	2016-03-21	raccoon dog	male	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CDV ((RT)-qPCR), beta-hemolytic <i>Escherichia coli</i> (BE)
16410110710	2016-03-21	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
16410110711	2016-03-19	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	gliosis, satellitosis	CDV ((RT)-qPCR)
16410110712	2016-03-19	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, malacia	CDV ((RT)-qPCR)
16410110816	2016-03-21	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
16410113128	2016-03-20	raccoon dog	male	adult	ABI	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
16410116103	2016-03-22	red fox	male	adult	SK	shot	abnormal	non-suppurative encephalitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
16410116104	2016-03-22	red fox	male	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
16410118066	2016-03-24	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	gliosis, satellitosis	none
16410121101	2016-03-28	raccoon	female	adult	SLK	shot	abnormal	vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
16410121102	2016-03-29	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
16410129116	2016-03-19	red fox	female	adult	SK	not specified	not specified	non-suppurative encephalitis	none
16410133021	2016-04-04	raccoon	male	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
16410133022	2016-03-31	red fox	female	adult	SAW	found dead	not specified	no significant findings	none
16410136743	2016-04-03	red fox	female	adult	BLK	found dead	normal	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
16410139251	2016-04-06	red fox	male	adult	BLK	found dead	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	none
16410141501	2016-04-08	red fox	male	adult	WB	shot	not specified	no significant findings	none
16410141502	2016-04-06	red fox	female	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	none
16410146162	2016-04-11	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDY ((RT)-qPCR)
16410146163	2016-04-10	marten	female	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	none
16410149406	2016-04-13	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410151256	2016-04-12	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410151257	2016-04-13	raccoon	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
16410153493	2016-03-16	red fox	female	adult	ABI	found dead	not specified	no significant findings	none
16410155472	2016-04-17	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR), <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> (BE)
16410160068	2016-04-19	raccoon	male	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	none
16410162856	2016-04-20	red fox	female	adult	SAW	found dead	not specified	no significant findings	none
16410162978	2016-04-21	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410163018	2016-04-16	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410163039	2016-04-20	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410164079	2016-04-22	red fox	male	adult	MSH	shot	abnormal	no significant findings	none
16410169905	2016-04-26	red fox	male	adult	HAL	not specified	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
16410169906	2016-04-25	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
16410169907	2016-04-26	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410181246	2016-04-26	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410181247	2016-05-01	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
16410183668	2016-05-02	red fox	male	adult	BLK	found dead	not specified	no significant findings	nonhemolytic <i>Escherichia coli</i> (BE)
16410189438	2016-05-06	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDY ((RT)-qPCR)
16410191423	2016-05-11	red fox	female	adult	SDL	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, vacuolization/demyelination	CDY/FoxCV ((RT)-qPCR)
16410192663	2016-05-10	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410192664	2016-05-11	red fox	male	adult	MD	shot	abnormal	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
16410194786	2016-05-10	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
16410196502	2016-05-14	red fox	male	juvenile	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
16410197079	2016-05-15	red fox	female	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
16410197251	2016-05-17	marten	male	adult	SDL	found dead	normal	no significant findings	none
16410201711	2016-05-19	red fox	male	adult	ABI	shot	abnormal	gliosis, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
16410202355	2016-05-19	marten	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
16410205493	2016-05-22	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	CDY ((RT)-qPCR)
16410205494	2016-05-21	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410207453	2016-05-23	red fox	male	juvenile	MD	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
16410207454	2016-05-21	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410214419	2016-05-30	raccoon	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
16410214439	2016-05-31	red fox	male	adult	MSH	shot	abnormal	mixed meningoencephalitis, satellitosis	none
16410214440	2016-05-28	red fox	male	adult	ABI	shot	abnormal	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
16410215137	2016-06-01	marten	male	juvenile	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
16410215893	2016-05-29	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis, satellitosis	none
16410215894	2016-06-01	red fox	female	juvenile	DE	found dead	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
164.102.16953	2016-06-02	red fox	male	juvenile	SAW	found dead	not specified	no significant findings	none
164.102.18308	2016-06-02	red fox	male	juvenile	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.20097	2016-06-03	red fox	female	juvenile	SK	shot	not specified	gliosis	none
164.102.23029	2016-06-07	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	nonhemolytic <i>Escherichia coli</i> (BE)
164.102.25304	2016-06-10	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.26947	2016-06-13	red fox	female	adult	DE	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
164.102.29536	2016-06-14	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
164.102.29537	2016-06-13	raccoon dog	male	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative encephalitis	none
164.102.31435	2016-06-15	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
164.102.32284	2016-06-17	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.34950	2016-06-16	raccoon	male	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.38243	2016-06-19	red fox	male	juvenile	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.38244	2016-06-21	red fox	female	juvenile	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.40113	2016-06-27	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis, satellitosis	CDV ((RT)-qPCR)
164.102.40114	2016-06-28	red fox	male	juvenile	SK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
164.102.40115	2016-06-26	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.43716	2016-06-30	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
164.102.43720	2016-06-30	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.44731	2016-07-03	red fox	female	juvenile	SAW	shot	not specified	gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, vacuolization/demyelination	FoxCV ((RT)-qPCR)
164.102.44732	2016-07-04	red fox	female	juvenile	DE	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, satellitosis	FoxCV ((RT)-qPCR)
164.102.45858	2016-07-04	red fox	female	juvenile	SK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
16410247565	2016-07-04	red fox	male	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410247566	2016-07-05	red fox	male	juvenile	DE	found dead	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, vacuolization/demyelination	none
16410248815	2016-07-05	red fox	female	juvenile	BLK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
16410249837	2016-07-11	red fox	female	juvenile	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410249838	2016-07-11	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	none
16410249839	2016-07-10	red fox	male	adult	SLK	shot	abnormal	non-suppurative meningitis	CDV ((RT- μ PCR)
16410251304	2016-07-10	raccoon	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410252370	2016-07-12	red fox	male	adult	BK	shot	abnormal	non-suppurative meningoencephalitis	CDV/FoxCV ((RT- μ PCR)
16410253013	2016-07-09	raccoon	male	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410253022	2016-07-05	raccoon	male	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410253023	2016-07-12	raccoon	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
16410255214	2016-07-18	raccoon	male	adult	SDL	found dead	not specified	gliosis	CDV ((RT- μ PCR)
16410256692	2016-07-02	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410256693	2016-07-18	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT- μ PCR)
16410256694	2016-07-15	raccoon	male	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410256697	2016-07-15	raccoon	male	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410256698	2016-07-15	raccoon	female	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410257695	2016-07-18	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, vacuolization/demyelination	none
16410257697	2016-07-18	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410257699	2016-07-18	red fox	male	adult	WB	shot	abnormal	gliosis, vacuolization/demyelination	CDV/FoxCV ((RT- μ PCR)
16410257701	2016-07-18	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410257702	2016-07-18	red fox	female	adult	SLK	shot	not specified	no significant findings	none
16410259062	2016-07-19	raccoon	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
164.102.60.400	2016-07-20	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.62.816	2016-07-22	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.62.817	2016-07-25	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, vacuolization/demyelination	none
164.102.64.542	2016-07-25	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.64.543	2016-07-24	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.66.316	2016-07-25	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.66.317	2016-07-26	raccoon	female	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.66.318	2016-07-15	raccoon	female	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.66.427	2016-07-26	raccoon	female	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.67.522	2016-07-24	red fox	male	adult	BLK	shot	normal	no significant findings	none
164.102.69.753	2016-07-28	red fox	male	juvenile	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.70.299	2016-07-30	red fox	female	adult	JL	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, vacuolization/demyelination	none
164.102.70.300	2016-07-31	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	granulomatous encephalitis, vacuolization/demyelination	larvae of nematodes (HE)
164.102.71.549	2016-08-02	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.72.765	2016-08-03	red fox	female	juvenile	SK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	FoxCV (RT- μ PCR)
164.102.72.766	2016-08-02	raccoon dog	male	juvenile	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
164.102.73.588	2016-08-02	red fox	female	adult	HZ	shot	normal	granulomatous meningitis	larvae of nematodes (HE)
164.102.75.021	2016-08-04	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
164.102.75.031	2016-08-08	red fox	male	juvenile	SDL	shot	abnormal	no significant findings	none
164.102.75.639	2016-08-06	raccoon	female	juvenile	SAW	shot	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	none
164.102.75.640	2016-08-06	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis, satellitosis, vacuolization/demyelination	none
164.102.75.641	2016-08-07	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	granulomatous encephalitis	larvae of nematodes (HE)
164.102.75.642	2016-08-08	red fox	male	juvenile	HZ	shot	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
16410275643	2016-08-06	red fox	female	juvenile	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410277068	2016-08-06	red fox	male	adult	SLK	shot	normal	no significant findings	none
16410277069	2016-08-07	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
16410278794	2016-08-09	red fox	female	adult	WB	shot	abnormal	gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR), <i>Streptococcus canis</i> (BE)
16410279392	2016-07-27	raccoon	female	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410279393	2016-08-11	raccoon	male	juvenile	SK	shot	not specified	gliosis, satellitosis	none
16410279463	2016-07-27	raccoon	female	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410280454	2016-08-10	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	none
16410280455	2016-08-12	red fox	male	adult	DE	found dead	not specified	no significant findings	none
16410282081	2016-08-15	red fox	male	juvenile	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410282082	2016-08-16	red fox	female	juvenile	SK	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
16410282083	2016-08-14	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410282084	2016-08-11	raccoon	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
16410283790	2016-08-15	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410283791	2016-08-16	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410283792	2016-08-17	red fox	male	adult	BK	not specified	not specified	no significant findings	none
16410284513	2016-08-17	red fox	male	adult	HZ	shot	normal	no significant findings	none
16410284514	2016-08-17	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	mixed meningoencephalitis, gliosis	none
16410284515	2016-08-17	red fox	male	adult	WB	found dead	not specified	no significant findings	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
16410290714	2016-08-22	red fox	female	juvenile	BLK	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
16410290715	2016-08-21	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410292005	2016-08-18	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410294463	2016-08-22	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
164.10296816	2016-08-24	raccoon	female	adult	SAW	shot	not specified	mixed encephalitis, gliosis	none
164.10296817	2016-08-23	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
164.10297185	2016-08-26	raccoon dog	male	adult	SAW	shot	not specified	granulomatous encephalitis	larvae of nematodes (HE)
164.10298554	2016-08-28	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
164.10299421	2016-08-28	raccoon dog	male	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10302999	2016-08-31	badger	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
164.10303000	2016-08-31	raccoon	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10306436	2016-09-05	raccoon	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
164.10307925	2016-09-05	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10307933	2016-09-05	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10308863	2016-09-07	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	mixed meningoencephalitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, vacuolization/demyelination	none
164.10308864	2016-09-07	red fox	male	juvenile	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
164.10308865	2016-09-07	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10308868	2016-09-07	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10308873	2016-09-06	raccoon	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
164.10315096	2016-09-14	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
164.10316434	2016-09-14	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis	none
164.10316435	2016-09-14	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
164.10316436	2016-09-15	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10316437	2016-09-15	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10317777	2016-09-15	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10317782	2016-09-15	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10319537	2016-09-20	badger	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
164.10320569	2016-09-21	marten	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
16410320570	2016-09-20	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
16410320571	2016-09-20	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CDV/CPV-2 ((RT)-qPCR)
16410321555	2016-09-21	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
16410321556	2016-09-21	red fox	female	juvenile	SAW	shot	not specified	gliosis	none
16410321557	2016-09-20	red fox	female	adult	SAW	not specified	not specified	no significant findings	none
16410324059	2016-09-24	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410324069	2016-09-18	red fox	female	adult	WB	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
16410325303	2016-09-26	raccoon	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
16410326999	2016-09-27	red fox	male	adult	SLK	shot	not specified	no significant findings	none
16410327000	2016-09-27	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CDV ((RT)-qPCR)
16410330066	2016-09-29	red fox	male	adult	SK	shot	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
16410330931	2016-10-03	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
16410330932	2016-10-03	raccoon	male	juvenile	SAW	shot	not specified	vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
16410330936	2016-09-29	raccoon dog	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410332044	2016-10-04	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, satellitosis	CDV ((RT)-qPCR)
16410334636	2016-10-04	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
16410335664	2016-10-07	red fox	male	adult	BK	shot	abnormal	gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
16410337150	2016-10-08	raccoon	male	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	CDV/CPV-2 ((RT)-qPCR)
16410338436	2016-10-09	red fox	male	adult	HZ	found dead	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
16410338437	2016-10-09	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
16410338438	2016-10-09	raccoon	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
16410340705	2016-10-11	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CDV ((RT)-qPCR)
16410341491	2016-10-13	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative encephalitis	none
16410345139	2016-10-14	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410345140	2016-10-16	red fox	male	adult	BK	shot	abnormal	no significant findings	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
164.10345141	2016-10-15	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis, satellitosis, neuronal necrosis, vacuolization/demyelination	none
164.10345142	2016-10-15	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10345143	2016-10-15	raccoon	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10347177	2016-10-14	red fox	male	adult	BK	shot	normal	no significant findings	none
164.10347178	2016-10-14	red fox	male	adult	BK	shot	normal	no significant findings	none
164.10347179	2016-10-14	red fox	male	adult	SK	shot	normal	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
164.10347182	2016-10-15	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10347183	2016-10-16	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10347184	2016-10-16	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10352866	2016-10-20	raccoon	male	adult	BK	shot	normal	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
164.10352867	2016-10-20	red fox	male	juvenile	MSH	shot	abnormal	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
164.10354972	2016-10-21	raccoon dog	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10354973	2016-10-23	red fox	male	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	none
164.10354974	2016-10-24	red fox	male	adult	BK	not specified	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
164.10354975	2016-10-24	red fox	male	adult	BK	not specified	not specified	no significant findings	none
164.10354976	2016-10-24	red fox	male	adult	WB	shot	not specified	no significant findings	none
164.10357433	2016-10-23	raccoon dog	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10357434	2016-10-22	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10363339	2016-10-24	red fox	male	juvenile	HZ	found dead	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
164.10363340	2016-10-25	red fox	male	adult	ABI	found dead	not specified	non-suppurative meningitis	CDY ((RT)-qPCR)
164.10364735	2016-10-27	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
16410364736	2016-10-27	raccoon dog	male	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative encephalitis	none
16410364737	2016-10-27	raccoon dog	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410366714	2016-10-29	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
16410366772	2016-10-29	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410366773	2016-10-29	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410366774	2016-10-30	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410366792	2016-10-31	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	none
16410366868	2016-11-01	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
16410368159	2016-10-31	raccoon	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
16410368160	2016-10-31	raccoon	female	adult	JL	shot	not specified	no significant findings	none
16410368161	2016-10-31	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
16410368162	2016-11-01	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CDV ((RT)-qPCR)
16410368163	2016-11-01	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis, satellitosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
16410370725	2016-11-02	raccoon	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410370726	2016-10-29	red fox	female	adult	HZ	shot	normal	vacuolization/demyelination	none
16410370727	2016-10-29	red fox	male	adult	HZ	shot	normal	no significant findings	none
16410373275	2016-11-03	raccoon	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
16410373276	2016-11-03	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410373280	2016-11-03	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410374457	2016-11-06	raccoon	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
16410374458	2016-11-04	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410374459	2016-11-04	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410374460	2016-11-05	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
16410374461	2016-11-06	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
16410374462	2016-11-06	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
164.10374463	2016-11-05	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	none
164.10374469	2016-11-05	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
164.10377034	2016-11-05	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10377035	2016-11-05	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
164.10377036	2016-11-05	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10377037	2016-11-05	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10377042	2016-11-08	red fox	female	adult	SK	shot	abnormal	non-suppurative meningoencephalitis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
164.10377043	2016-11-06	raccoon	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
164.10377045	2016-11-06	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
164.10377046	2016-11-07	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
164.10377047	2016-11-08	red fox	male	adult	MSH	shot	abnormal	gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
164.10377048	2016-11-08	red fox	male	adult	SDL	shot	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
164.10379193	2016-11-08	raccoon	female	adult	JL	shot	not specified	no significant findings	none
164.10379194	2016-11-09	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
164.10379195	2016-11-08	red fox	female	adult	SAW	found dead	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
164.10379476	2016-11-08	raccoon	female	adult	JL	shot	not specified	no significant findings	none
164.10380865	2016-11-09	red fox	male	adult	SLK	shot	not specified	gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis	CDV ((RT)-qPCR)
164.10380866	2016-11-09	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
164.10380867	2016-11-09	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
164.10380868	2016-11-09	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10380869	2016-11-09	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10380870	2016-11-09	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
16410380967	2016-11-09	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410383372	2016-11-11	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningitis	FoxCV ((RT)-qPCR)
16410383373	2016-11-11	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis	none
16410383374	2016-11-11	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
16410383375	2016-11-11	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410383380	2016-11-11	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410383381	2016-10-15	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
16410383382	2016-11-01	raccoon dog	female	adult	ABI	shot	not specified	gliosis, satellitosis, neuronophagia	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
16410384280	2016-11-13	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410384281	2016-11-11	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
16410384282	2016-11-11	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
16410384283	2016-11-13	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	granulomatous encephalitis, neuronal necrosis	larvae of nematodes (HE)
16410384380	2016-11-11	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410384381	2016-11-11	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
16410384382	2016-11-11	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410384383	2016-11-11	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410384384	2016-11-11	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
16410384385	2016-11-14	raccoon	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410385759	2016-11-15	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
16410385958	2016-11-14	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
16410385959	2016-11-14	raccoon	female	adult	MSH	shot	not specified	granulomatous encephalitis	CDV ((RT)-qPCR), larvae of nematodes (HE)
16410385960	2016-11-14	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
16410385965	2016-11-13	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative encephalitis	none
16410385966	2016-11-11	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
164.10385967	2016-11-11	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10385968	2016-11-14	raccoon	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10385969	2016-11-14	raccoon	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10388461	2016-11-12	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10388462	2016-11-12	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10388463	2016-11-12	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	mixed meningoencephalitis	larvae of nematodes (HE)
164.10388464	2016-11-12	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10390505	2016-11-15	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
164.10390602	2016-11-12	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10390603	2016-11-11	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis, satellitosis	none
164.10390604	2016-11-12	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10390605	2016-11-13	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
164.10390606	2016-11-13	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	none
164.10394425	2016-11-17	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
164.10394426	2016-11-18	red fox	female	adult	BLK	found dead	not specified	no significant findings	none
164.10394427	2016-11-17	raccoon	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
164.10398923	2016-11-20	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
164.10398924	2016-11-19	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10398925	2016-11-19	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
164.10398926	2016-11-19	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
164.10398929	2016-11-20	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.10398930	2016-11-18	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis	none
164.10398931	2016-11-20	red fox	female	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	none
164.10398932	2016-11-21	raccoon	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
								non-suppurative encephalitis, gliosis	CPV-2 ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
164.104.02528	2016-11-22	raccoon	female	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.02625	2016-11-22	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
164.104.02626	2016-11-22	marten	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.03923	2016-11-24	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
164.104.13105	2016-11-24	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.13106	2016-11-25	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
164.104.14507	2016-11-25	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
164.104.14606	2016-11-25	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.14608	2016-11-26	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.14610	2016-11-28	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
164.104.14614	2016-11-28	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.17055	2016-11-26	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.17056	2016-11-26	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.17057	2016-11-23	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.17058	2016-11-28	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.17059	2016-11-28	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.21068	2016-11-30	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDY ((RT)-qPCR)
164.104.21070	2016-11-30	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, vacuolization/demyelination	none
164.104.21072	2016-11-29	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
164.104.21075	2016-11-30	red fox	male	adult	DE	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.21092	2016-11-30	red fox	male	adult	BLK	shot	abnormal	no significant findings	none
164.104.21093	2016-11-29	raccoon dog	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
164.104.23548	2016-12-03	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
164.104.23549	2016-12-03	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.23550	2016-12-03	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
164.104.23551	2016-12-03	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.23552	2016-12-03	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.23553	2016-12-03	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
164.104.23554	2016-12-03	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
164.104.24052	2016-12-02	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
164.104.24054	2016-12-02	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis	none
164.104.24056	2016-12-02	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.24057	2016-12-02	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.24059	2016-12-02	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
164.104.24061	2016-12-02	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis	none
164.104.24062	2016-12-03	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.26737	2016-12-05	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.26757	2016-12-01	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.26879	2016-12-06	red fox	female	adult	ABI	shot	abnormal	granulomatous encephalitis	CDV ((RT)-qPCR), larvae of nematodes (HE)
164.104.26880	2016-12-05	red fox	male	adult	SK	shot	abnormal	mixed meningoencephalitis, satellitosis	none
164.104.26882	2016-12-04	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.26883	2016-12-03	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
164.104.26886	2016-12-03	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.26890	2016-12-03	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.29655	2016-12-03	red fox	male	adult	SAW	shot	abnormal	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
164.104.29742	2016-12-02	raccoon dog	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.29963	2016-12-05	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.33430	2016-12-03	red fox	male	adult	ABI	shot	normal	no significant findings	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
164.104.33431	2016-12-07	red fox	male	adult	HZ	shot	abnormal	non-suppurative encephalitis	CDV ((RT)-qPCR), <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> (BE)
164.104.33433	2016-12-07	red fox	female	adult	SK	shot	abnormal	non-suppurative meningitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia	CDV ((RT)-qPCR)
164.104.36813	2016-12-09	red fox	male	adult	ABI	found dead	not specified	no significant findings	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
164.104.38702	2016-12-11	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
164.104.38703	2016-12-10	red fox	male	adult	HZ	shot	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
164.104.38715	2016-12-08	marten	male	adult	BK	shot	abnormal	non-suppurative encephalitis	none
164.104.41522	2016-12-10	red fox	male	adult	SAW	shot	abnormal	non-suppurative meningitis	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
164.104.41523	2016-12-12	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
164.104.41524	2016-12-12	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
164.104.41625	2016-12-12	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.41639	2016-12-12	raccoon	male	adult	ABI	found dead	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
164.104.41640	2016-12-09	raccoon	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.41675	2016-12-12	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
164.104.41676	2016-12-12	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	none
164.104.41773	2016-12-09	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.45875	2016-12-15	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.104.45877	2016-12-15	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
164.104.47822	2016-12-14	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
164.104.48955	2016-12-16	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
164.10448956	2016-12-16	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
164.10448957	2016-12-16	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
164.10448958	2016-12-16	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
164.10448959	2016-12-17	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10448960	2016-12-17	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10451813	2016-12-20	red fox	male	adult	SLK	found dead	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
164.10451837	2016-12-18	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
164.10455151	2016-12-19	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
164.10459817	2016-12-22	red fox	male	adult	MSH	shot	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
164.10461371	2016-12-24	red fox	male	adult	HZ	shot	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
164.10463201	2016-12-25	red fox	female	adult	SAW	shot	abnormal	no significant findings	none
164.10463298	2016-12-28	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
164.10464409	2016-12-29	red fox	female	adult	ABI	shot	abnormal	granulomatous encephalitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV/CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.10000156	2016-12-30	red fox	male	adult	SK	found dead	not specified	no significant findings	none
174.10002190	2017-01-03	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia, vacuolization/demyelination	none
174.10002191	2017-01-03	raccoon dog	female	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
174.10002967	2017-01-04	red fox	male	adult	JL	shot	not specified	no significant findings	none
174.10002968	2017-01-02	red fox	female	adult	BLK	found dead	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	none
174.10002969	2017-01-04	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
174.10005956	2017-01-07	red fox	female	juvenile	HZ	shot	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
17410005957	2017-01-07	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
17410005958	2017-01-06	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
17410005959	2017-01-07	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
17410005961	2017-01-06	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
17410007543	2017-01-09	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
17410007546	2017-01-09	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
17410007547	2017-01-07	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410007548	2017-01-07	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410007549	2017-01-07	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
17410007550	2017-01-09	red fox	female	adult	MSH	shot	abnormal	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis	CDV ((RT)-qPCR)
17410007551	2017-01-07	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410007552	2017-01-06	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410007553	2017-01-08	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
17410007554	2017-01-06	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis	none
17410007555	2017-01-09	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
17410009809	2017-01-10	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
17410009815	2017-01-07	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410009816	2017-01-07	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410012231	2017-01-12	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
17410015841	2017-01-13	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	granulomatous encephalitis, vacuolization/demyelination	larvae of nematodes (HE)
17410015842	2017-01-13	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	mixed meningoencephalitis, vacuolization/demyelination	larvae of nematodes (HE)
17410015845	2017-01-13	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
17410015846	2017-01-13	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	granulomatous encephalitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR), larvae of nematodes (HE)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
174.10015847	2017-01-13	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, satellitosis, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
174.10016586	2017-01-10	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.10016587	2017-01-14	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	vacuolization/demyelination	FoxCV ((RT)-qPCR)
174.10016591	2017-01-16	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
174.10016593	2017-01-14	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10016594	2017-01-15	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
174.10016595	2017-01-14	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	none
174.10016596	2017-01-14	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative encephalitis	none
174.10016597	2017-01-14	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
174.10016598	2017-01-14	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
174.10016599	2017-01-15	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	none
174.10018321	2017-01-14	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
174.10018322	2017-01-14	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
174.10018323	2017-01-16	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10018324	2017-01-17	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10018329	2017-01-14	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis, satellitosis	CDY ((RT)-qPCR)
174.10020393	2017-01-14	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative encephalitis	none
174.10020394	2017-01-16	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
174.10020491	2017-01-17	red fox	male	adult	JL	shot	not specified	no significant findings	<i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>diarizonae</i> (BE)
174.10021677	2017-01-14	red fox	female	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	none
174.10021678	2017-01-17	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
174.10021679	2017-01-18	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	none
174.10022776	2017-01-19	red fox	male	adult	MSH	shot	abnormal	non-suppurative meningitis	CDV ((RT)-qPCR)
174.10022777	2017-01-18	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.10022778	2017-01-19	red fox	female	adult	MSH	found dead	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.10024525	2017-01-21	red fox	female	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
174.10024526	2017-01-21	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
174.10024527	2017-01-21	red fox	female	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
174.10024528	2017-01-21	red fox	female	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
174.10024529	2017-01-21	red fox	female	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
174.10024625	2017-01-21	red fox	female	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
174.10024626	2017-01-21	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
174.10025653	2017-01-20	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, vacuolization/demyelination	none
174.10025654	2017-01-22	red fox	male	adult	HZ	shot	abnormal	gliosis, satellitosis	CDV ((RT)-qPCR)
174.10025655	2017-01-20	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.10025656	2017-01-20	red fox	male	adult	ABI	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, vacuolization/demyelination	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
174.10025657	2017-01-21	red fox	male	adult	MSH	shot	abnormal	non-suppurative meningitis	CDV ((RT)-qPCR)
174.10025658	2017-01-22	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.10025659	2017-01-22	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
174.10027001	2017-01-16	red fox	female	adult	MSH	shot	abnormal	no significant findings	none
174.10027002	2017-01-20	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.10027005	2017-01-23	red fox	male	adult	MSH	found dead	abnormal	gliosis, satellitosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
174.10027009	2017-01-23	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
174.10027010	2017-01-23	red fox	male	adult	BK	found dead	not specified	no significant findings	none
174.10027011	2017-01-22	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.10027012	2017-01-23	red fox	male	adult	ABI	shot	abnormal	vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
174.10029237	2017-01-24	red fox	female	adult	MSH	shot	abnormal	non-suppurative meningitis	CDV ((RT)-qPCR)
174.10029238	2017-01-25	red fox	female	adult	MSH	shot	abnormal	non-suppurative meningitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
174.10029239	2017-01-24	red fox	male	adult	MSH	found dead	abnormal	vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
174.10031486	2017-01-22	red fox	male	adult	MSH	shot	abnormal	non-suppurative meningitis	CDV ((RT)-qPCR)
174.10031487	2017-01-25	raccoon	male	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
174.10031489	2017-01-23	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10031494	2017-01-25	red fox	male	adult	MSH	shot	abnormal	granulomatous encephalitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR), larvae of nematodes (HE)
174.10031498	2017-01-26	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	gliosis, satellitosis	CDV ((RT)-qPCR)
174.10031503	2017-01-25	red fox	female	adult	MSH	found dead	not specified	no significant findings	none
174.10031504	2017-01-24	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.10034554	2017-01-28	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
174.10034575	2017-01-28	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CDV ((RT)-qPCR)
174.10034576	2017-01-28	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis, satellitosis	CDV ((RT)-qPCR)
174.10034577	2017-01-29	raccoon	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.10034578	2017-01-28	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.10034579	2017-01-28	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
174.10034580	2017-01-28	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
17410034581	2017-01-29	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
17410034582	2017-01-29	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
17410034679	2017-01-30	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
17410035803	2017-01-29	raccoon	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
17410035804	2017-01-31	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
17410035806	2017-01-29	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410035807	2017-01-29	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	none
17410035808	2017-01-27	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410037560	2017-01-28	red fox	female	adult	BLK	found dead	not specified	no significant findings	none
17410037561	2017-01-29	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
17410037562	2017-01-31	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410039063	2017-02-01	red fox	male	adult	SAW	shot	abnormal	granulomatous encephalitis, gliosis, satellitosis	CDY ((RT)-qPCR), <i>T. gondii</i> (IHC)
17410039064	2017-02-01	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410039065	2017-02-01	red fox	male	adult	DE	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410040231	2017-01-29	raccoon	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
17410040232	2017-01-28	red fox	male	adult	WB	shot	not specified	no significant findings	none
17410040237	2017-02-04	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
17410040239	2017-02-04	red fox	female	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
17410040240	2017-02-04	raccoon dog	female	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
17410040241	2017-02-04	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
17410040965	2017-02-04	red fox	female	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
17410040973	2017-02-04	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	none
17410042354	2017-02-03	red fox	female	adult	SK	shot	abnormal	non-suppurative meningoencephalitis	CDY/FoxCV ((RT)-qPCR)
17410042355	2017-02-02	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
17410044052	2017-02-02	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410044053	2017-02-03	red fox	female	adult	BLK	shot	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410044054	2017-02-07	red fox	male	adult	SAW	not specified	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410045545	2017-02-07	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410046720	2017-02-08	red fox	female	adult	HZ	found dead	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410048825	2017-02-10	red fox	female	adult	MSH	shot	abnormal	non-suppurative meningitis, gliosis	CDV/CPV-2 ((RT)-qPCR)
17410048826	2017-02-09	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
17410049574	2017-02-14	red fox	female	adult	SDL	shot	not specified	granulomatous encephalitis, gliosis	CDV/CPV-2/FoxCV ((RT)-qPCR)
17410050576	2017-02-14	red fox	female	adult	JL	shot	not specified	non-suppurative encephalitis	CDV ((RT)-qPCR)
17410050579	2017-02-10	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410050580	2017-02-13	red fox	male	adult	WB	found dead	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410050581	2017-02-10	red fox	female	adult	WB	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410050582	2017-02-11	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
17410050583	2017-02-11	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	vacuolization/demyelination	CPV-2 ((RT)-qPCR)
17410050596	2017-02-13	red fox	male	adult	WB	found dead	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410051204	2017-02-13	raccoon	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
17410051205	2017-02-11	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410051206	2017-02-11	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410051207	2017-02-13	red fox	male	adult	MSH	shot	abnormal	non-suppurative meningitis	CDV ((RT)-qPCR)
17410051209	2017-02-14	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
17410051210	2017-02-13	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
17410053098	2017-02-11	raccoon dog	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
17410053099	2017-02-13	red fox	female	adult	MSH	found dead	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410053100	2017-02-11	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410053101	2017-02-11	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410053103	2017-02-11	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410053104	2017-02-11	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
17410053105	2017-02-11	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
17410053106	2017-02-14	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410053107	2017-02-13	red fox	female	adult	MSH	shot	abnormal	non-suppurative meningitis	CDY ((RT)-qPCR)
17410055888	2017-02-16	red fox	female	adult	SK	found dead	not specified	non-suppurative meningitis	CDY ((RT)-qPCR)
17410055904	2017-02-15	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis	CDY ((RT)-qPCR)
17410059574	2017-02-19	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410059575	2017-02-19	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410059576	2017-02-20	raccoon	female	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	none
17410061544	2017-02-18	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410061546	2017-02-18	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
17410061547	2017-02-18	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410061550	2017-02-17	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410061569	2017-02-20	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
17410061572	2017-02-20	raccoon	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410061576	2017-02-18	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
17410066529	2017-02-22	red fox	female	adult	HZ	found dead	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
174.10066530	2017-02-20	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
174.10066535	2017-02-22	red fox	female	adult	HZ	found dead	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
174.10066536	2017-02-21	red fox	female	adult	SLK	found dead	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.10068144	2017-02-23	red fox	female	adult	HZ	shot	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.10068145	2017-02-19	red fox	female	adult	WB	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR), <i>Salmonella enterica</i> subsp. <i>enterica</i> ser. Enteritidis (BE)
174.10070106	2017-02-26	raccoon	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.10070107	2017-02-26	raccoon	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10070108	2017-02-26	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	eosinophilic meningitis, vacuolization/demyelination	none
174.10070109	2017-02-25	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.10070111	2017-02-26	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.10070112	2017-02-25	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
174.10070113	2017-02-15	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR), <i>Yersinia enterocolitica</i> (BE)
174.10071426	2017-02-27	raccoon	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	<i>Streptococcus canis</i> (BE)
174.10071429	2017-02-27	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative encephalitis	none
174.10071430	2017-02-25	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.10071431	2017-02-26	raccoon	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.10071432	2017-02-26	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.10071433	2017-02-28	red fox	male	adult	ABI	found dead	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
17410071434	2017-02-26	red fox	female	adult	MSH	found dead	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	CDV ((RT)-qPCR)
17410071435	2017-02-25	red fox	male	adult	HZ	found dead	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	CDV ((RT)-qPCR)
17410072604	2017-02-27	red fox	male	adult	BK	shot	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410072605	2017-03-01	red fox	male	adult	MSH	shot	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410072606	2017-03-01	red fox	male	adult	BLK	found dead	not specified	vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410072607	2017-02-28	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410072608	2017-02-28	raccoon	male	adult	JL	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410072618	2017-02-28	raccoon	male	adult	JL	shot	not specified	no significant findings	none
17410075256	2017-03-01	raccoon	female	adult	HZ	shot	abnormal	gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
17410075257	2017-03-02	red fox	female	adult	BK	not specified	not specified	vacuolization/demyelination	none
17410079985	2017-03-02	red fox	female	adult	SK	found dead	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
17410079986	2017-03-03	red fox	female	adult	BLK	found dead	not specified	mixed meningoencephalitis	CDV ((RT)-qPCR)
17410079991	2017-03-02	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
17410080616	2017-03-06	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis	CDV ((RT)-qPCR)
17410082242	2017-03-06	raccoon	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
17410082243	2017-03-06	red fox	female	adult	HAL	found dead	not specified	no significant findings	none
17410082244	2017-03-06	red fox	male	adult	MSH	found dead	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410083852	2017-03-04	raccoon	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410083853	2017-03-06	red fox	male	adult	BLK	found dead	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
17410083854	2017-03-06	red fox	female	adult	SAW	shot	abnormal	non-suppurative meningitis	CDV ((RT)-qPCR)
17410084950	2017-03-08	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR), <i>L. monocytogenes</i> (BE)
17410085363	2017-03-08	red fox	female	adult	HAL	not specified	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410085364	2017-03-07	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410085365	2017-03-07	red fox	female	adult	MSH	shot	abnormal	non-suppurative meningoencephalitis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410085366	2017-03-07	red fox	female	adult	SLK	found dead	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	CDV ((RT)-qPCR)
17410089057	2017-02-28	red fox	female	adult	SAW	not specified	not specified	no significant findings	none
17410089058	2017-03-09	red fox	male	adult	ABI	not specified	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410089059	2017-03-08	raccoon dog	female	adult	SAW	not specified	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
17410090894	2017-03-10	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410094170	2017-03-11	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410095952	2017-03-12	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
17410095953	2017-03-13	raccoon	male	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	none
17410095954	2017-03-13	red fox	male	adult	SK	shot	abnormal	vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410095955	2017-03-11	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410095956	2017-03-14	raccoon	female	adult	MSH	shot	abnormal	mixed meningoencephalitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
17410102147	2017-03-15	raccoon	female	adult	BLK	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
17410102148	2017-03-15	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
17410102149	2017-03-15	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
17410102154	2017-03-12	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
17410105664	2017-03-14	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	granulomatous encephalitis	larvae of nematodes (HE)
17410105665	2017-03-16	red fox	male	adult	BLK	shot	abnormal	non-suppurative meningitis	CDY/FoxCV ((RT)-qPCR)
17410105666	2017-03-16	badger	male	adult	BLK	found dead	not specified	non-suppurative meningitis	CDY/FoxCV ((RT)-qPCR)
17410105667	2017-03-16	raccoon dog	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410105773	2017-03-16	raccoon dog	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410107937	2017-03-20	raccoon	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410107938	2017-03-18	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410108000	2017-03-18	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410108029	2017-03-19	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410111161	2017-03-16	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CDY ((RT)-qPCR)
17410111162	2017-03-16	red fox	male	adult	SK	found dead	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDY ((RT)-qPCR)
17410111163	2017-03-20	red fox	female	adult	HAL	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410111164	2017-03-14	raccoon	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	CDY/CPV-2 ((RT)-qPCR)
17410113191	2017-03-14	badger	male	adult	HZ	found dead	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410113192	2017-03-20	red fox	male	adult	BK	found dead	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDY ((RT)-qPCR)
17410113193	2017-03-22	badger	male	adult	MSH	found dead	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDY ((RT)-qPCR)
17410116739	2017-03-23	red fox	male	adult	MSH	found dead	abnormal	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
17410116740	2017-03-22	red fox	male	adult	MSH	found dead	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410116752	2017-03-22	red fox	female	adult	SAW	shot	abnormal	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410118023	2017-03-23	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	gliosis, satellitosis	none

Continued on the following page

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
174.101.19396	2017-03-25	red fox	male	adult	SAW	shot	abnormal	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR), <i>Pasteurella canis</i> (BE)
174.101.19401	2017-03-26	red fox	female	adult	SLK	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
174.101.19402	2017-03-27	raccoon	male	adult	MD	shot	not specified	gliosis	none
174.101.22501	2017-03-24	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.101.22522	2017-03-27	red fox	female	adult	SAW	found dead	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	none
174.101.22553	2017-03-26	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.101.22555	2017-03-24	red fox	male	adult	SAW	shot	abnormal	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
174.101.25678	2017-03-28	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	mixed meningoencephalitis, gliosis	CDY ((RT)-qPCR)
174.101.28735	2017-03-28	red fox	male	adult	BK	found dead	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
174.101.28737	2017-03-29	red fox	female	adult	BLK	shot	abnormal	no significant findings	none
174.101.28743	2017-03-29	red fox	female	adult	SLK	found dead	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)
174.101.28744	2017-03-29	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
174.101.32910	2017-03-30	red fox	female	adult	HAL	found dead	not specified	no significant findings	none
174.101.32911	2017-03-30	red fox	female	adult	MSH	shot	abnormal	non-suppurative meningitis, gliosis	CDY ((RT)-qPCR)
174.101.32912	2017-03-30	red fox	female	adult	WB	found dead	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
174.101.33009	2017-03-29	red fox	female	adult	HZ	shot	abnormal	non-suppurative meningitis, gliosis	CDY ((RT)-qPCR)
174.101.35365	2017-03-30	red fox	male	adult	MD	found dead	not specified	non-suppurative meningitis	CDY ((RT)-qPCR), <i>L. monocytogenes</i> (BE)
174.101.35366	2017-04-02	red fox	female	adult	SLK	found dead	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
174.101.35367	2017-04-02	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
17410135368	2017-04-03	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CDV ((RT)-qPCR)
17410137408	2017-04-04	red fox	male	adult	BK	found dead	not specified	no significant findings	none
17410137419	2017-04-02	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
17410137420	2017-04-04	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410137421	2017-04-03	red fox	female	adult	MD	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, vacuolization/demyelination, malacia	CDV ((RT)-qPCR)
17410137422	2017-04-01	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410142941	2017-04-06	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia, neuronal necrosis	CDV ((RT)-qPCR)
17410142942	2017-04-05	red fox	male	adult	WB	found dead	not specified	vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410142943	2017-04-05	red fox	female	adult	MSH	shot	abnormal	gliosis, satellitosis, neuronophagia, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410145098	2017-04-06	red fox	male	adult	BK	found dead	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410145099	2017-04-05	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410147155	2017-04-07	red fox	female	adult	SLK	shot	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410147156	2017-04-09	red fox	female	adult	SK	shot	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410147157	2017-04-08	red fox	female	adult	SLK	shot	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410147159	2017-04-07	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis, neuronophagia, neuronal necrosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410148875	2017-04-10	red fox	female	adult	SAW	shot	abnormal	gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
17410152291	2017-04-12	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410152292	2017-04-12	red fox	female	adult	HZ	shot	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410154699	2017-04-15	red fox	male	adult	HZ	found dead	abnormal	non-suppurative encephalitis	CDV ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
17410154737	2017-04-17	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
17410154738	2017-04-13	red fox	female	adult	BLK	shot	abnormal	non-suppurative encephalitis	none
17410160429	2017-04-21	red fox	male	adult	SLK	shot	not specified	no significant findings	CDV/CPV-2 ((RT- μ PCR)
17410163708	2017-04-21	red fox	female	adult	BLK	shot	abnormal	vacuolization/demyelination	CDV ((RT- μ PCR)
17410163709	2017-04-22	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT- μ PCR)
17410163710	2017-04-24	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT- μ PCR)
17410166019	2017-04-25	raccoon	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT- μ PCR)
17410166020	2017-04-24	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT- μ PCR)
17410166021	2017-04-24	red fox	male	adult	SLK	shot	abnormal	vacuolization/demyelination	CDV ((RT- μ PCR)
17410169464	2017-04-25	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CDV ((RT- μ PCR)
17410169466	2017-04-25	red fox	male	adult	SLK	shot	abnormal	no significant findings	CDV/CPV-2 ((RT- μ PCR)
17410175312	2017-04-28	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative encephalitis	CDV ((RT- μ PCR)
17410177366	2017-05-01	red fox	male	adult	SK	shot	abnormal	no significant findings	none
17410177367	2017-04-29	red fox	male	adult	SK	shot	abnormal	non-suppurative encephalitis	FoxCV ((RT- μ PCR)
17410177368	2017-05-01	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	gliosis	FoxCV ((RT- μ PCR)
17410178820	2017-04-30	raccoon	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis	none
17410183741	2017-05-03	raccoon	male	adult	SAW	found dead	not specified	no significant findings	none
17410183742	2017-05-04	red fox	female	juvenile	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	none
17410183743	2017-05-04	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	none
17410187800	2017-05-09	red fox	female	adult	BLK	found dead	not specified	granulomatous encephalitis, gliosis	CDV ((RT- μ PCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
17410189710	2017-05-09	raccoon	female	adult	BLK	shot	abnormal	mixed meningoencephalitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia	CDV/CPV-2 ((RT)-qPCR)
17410192310	2017-05-08	red fox	male	adult	JL	shot	not specified	no significant findings	none
17410192311	2017-05-11	red fox	female	adult	MD	shot	not specified	non-suppurative encephalitis	CDV ((RT)-qPCR)
17410192312	2017-05-10	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
17410192313	2017-05-10	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410192504	2017-05-10	raccoon	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410194691	2017-05-10	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CDV ((RT)-qPCR)
17410194693	2017-05-10	raccoon	male	adult	MSH	shot	abnormal	granulomatous encephalitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
17410194694	2017-05-08	raccoon	male	adult	MSH	shot	abnormal	granulomatous encephalitis, gliosis, satellitosis	CDV ((RT)-qPCR)
17410195727	2017-05-13	red fox	female	adult	HZ	shot	abnormal	vacuolization/demyelination	none
17410195728	2017-05-15	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410197695	2017-05-12	red fox	female	adult	SK	shot	abnormal	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	FoxCV ((RT)-qPCR)
17410201083	2017-05-15	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CDV ((RT)-qPCR)
17410203606	2017-05-14	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
17410203703	2017-05-18	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	FoxCV ((RT)-qPCR)
17410203705	2017-05-18	raccoon	female	adult	MSH	shot	abnormal	no significant findings	none
17410203706	2017-05-18	raccoon	male	adult	MSH	shot	abnormal	no significant findings	none
17410206753	2017-05-21	raccoon	male	adult	SK	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
17410208329	2017-05-23	red fox	male	adult	SLK	shot	abnormal	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
17410208330	2017-05-24	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis	CDV ((RT)-qPCR)
17410208331	2017-05-23	raccoon	male	adult	BLK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
17410208332	2017-05-24	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
17410213040	2017-05-27	raccoon	male	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative encephalitis	none

Continued on the following page

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
174.102.13041	2017-05-29	raccoon	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.102.13042	2017-05-30	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.102.13043	2017-05-28	red fox	female	adult	SAW	found dead	not specified	non-suppurative meningitis	CDV/CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.102.17258	2017-05-30	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.102.17259	2017-05-27	raccoon	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.102.17923	2017-05-31	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CPV-2/FoxCV ((RT)-qPCR)
174.102.18740	2017-06-01	marten	male	adult	BK	found dead	not specified	non-suppurative encephalitis	<i>Streptococcus canis</i> (BE)
174.102.18741	2017-06-01	raccoon	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.102.19958	2017-06-04	raccoon	male	juvenile	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
174.102.19959	2017-06-03	red fox	male	adult	HZ	found dead	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.102.19960	2017-06-02	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.102.25598	2017-06-11	marten	female	adult	BLK	shot	abnormal	non-suppurative encephalitis, gliosis	none
174.102.25599	2017-06-11	red fox	male	adult	WB	shot	abnormal	no significant findings	none
174.102.27453	2017-06-12	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.102.29335	2017-06-13	raccoon	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
174.102.29336	2017-06-13	red fox	male	juvenile	MSH	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.102.30861	2017-06-14	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
174.102.31849	2017-06-14	raccoon	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.102.33196	2017-06-18	raccoon	male	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.102.33197	2017-06-18	raccoon	female	juvenile	HZ	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
174.102.33198	2017-06-19	raccoon	female	juvenile	BLK	found dead	not specified	no significant findings	none
174.102.33202	2017-06-18	raccoon	female	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.102.34679	2017-06-19	raccoon	male	juvenile	SLK	shot	not specified	no significant findings	none
174.102.36053	2017-06-21	raccoon	female	adult	SLK	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
17410236054	2017-06-20	red fox	male	adult	WB	found dead	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
17410239185	2017-06-22	raccoon	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410246476	2017-06-27	red fox	male	juvenile	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
17410246477	2017-06-27	red fox	female	juvenile	HZ	shot	not specified	granulomatous encephalitis, gliosis	CDY ((RT)-qPCR), <i>T. gondii</i> (IHC)
17410247825	2017-07-01	raccoon	female	adult	WB	shot	not specified	no significant findings	none
17410253198	2017-07-06	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis	none
17410253745	2017-07-09	red fox	male	juvenile	WB	shot	not specified	no significant findings	none
17410253746	2017-07-08	red fox	male	adult	HZ	shot	abnormal	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410253747	2017-07-08	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
17410254906	2017-07-07	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative encephalitis	CDY ((RT)-qPCR)
17410254912	2017-07-11	raccoon	female	adult	WB	found dead	not specified	no significant findings	none
17410254940	2017-07-10	raccoon	female	adult	BLK	found dead	not specified	gliosis, satellitosis	CPV-2 ((RT)-qPCR)
17410258490	2017-07-13	raccoon	male	adult	JL	shot	not specified	no significant findings	none
17410258491	2017-07-13	raccoon	male	adult	JL	shot	not specified	no significant findings	none
17410258492	2017-07-13	raccoon	female	adult	JL	shot	not specified	no significant findings	none
17410259340	2017-07-17	raccoon	male	juvenile	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
17410259342	2017-07-17	raccoon	female	juvenile	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
17410259344	2017-07-17	raccoon	male	juvenile	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
17410260558	2017-07-18	red fox	male	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410261379	2017-07-18	raccoon	female	juvenile	HZ	found dead	abnormal	no significant findings	none
17410262531	2017-07-20	badger	male	adult	SAW	shot	abnormal	gliosis, vacuolization/demyelination	none
17410265076	2017-07-21	marten	female	adult	BLK	found dead	not specified	non-suppurative meningitis	none

Continued on the following page

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
174.10265094	2017-07-20	raccoon	male	adult	HAL	not specified	not specified	no significant findings	none
174.10266122	2017-07-23	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT- μ PCR)
174.10266124	2017-07-21	red fox	female	adult	HZ	not specified	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDV ((RT- μ PCR)
174.10266125	2017-07-22	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis	CDV ((RT- μ PCR)
174.10266126	2017-07-23	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis	CDV ((RT- μ PCR)
174.10267256	2017-07-24	red fox	female	adult	SK	shot	not specified	gliosis, satellitosis, neuronophagia	none
174.10267257	2017-07-24	raccoon	female	adult	HZ	shot	abnormal	no significant findings	CDV ((RT- μ PCR)
174.10270950	2017-07-24	red fox	male	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT- μ PCR)
174.10271676	2017-07-27	raccoon	male	adult	BLK	shot	not specified	non-suppurative encephalitis	none
174.10272721	2017-07-30	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
174.10272741	2017-07-30	red fox	female	juvenile	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
174.10272743	2017-07-30	red fox	male	juvenile	HZ	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
174.10272754	2017-07-30	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
174.10272755	2017-07-30	red fox	female	juvenile	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.10273917	2017-08-01	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	gliosis, satellitosis	none
174.10276449	2017-08-02	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis, satellitosis	CDV ((RT- μ PCR)
174.10276450	2017-08-02	raccoon dog	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.10276451	2017-08-02	raccoon dog	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.10277414	2017-08-03	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.10277415	2017-08-03	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CDV ((RT- μ PCR)
174.10277423	2017-08-05	raccoon	female	adult	JL	shot	not specified	no significant findings	none
174.10277424	2017-08-05	badger	female	adult	JL	shot	not specified	no significant findings	none
174.10277425	2017-08-05	badger	male	adult	JL	shot	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
17410277857	2017-08-04	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410277858	2017-08-04	red fox	male	adult	HZ	shot	abnormal	non-suppurative encephalitis, gliosis, satellitosis	none
17410277859	2017-08-07	red fox	male	juvenile	BLK	shot	abnormal	gliosis	CDY ((RT)-qPCR)
17410277860	2017-08-07	raccoon	male	juvenile	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
17410278848	2017-08-07	red fox	female	juvenile	SK	shot	not specified	mixed encephalitis	none
17410281519	2017-08-08	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410281520	2017-08-09	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
17410283486	2017-08-13	raccoon dog	male	adult	SAW	shot	not specified	gliosis	none
17410283487	2017-08-13	raccoon	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	nonhemolytic <i>Escherichia coli</i> (BE)
17410283488	2017-08-13	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410283489	2017-08-13	raccoon	male	juvenile	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
17410283491	2017-08-13	raccoon	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
17410284686	2017-08-15	raccoon	female	juvenile	SAW	found dead	not specified	no significant findings	none
17410284724	2017-08-12	raccoon	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
17410284725	2017-08-12	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
17410284726	2017-08-12	badger	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410286357	2017-08-16	raccoon dog	male	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
17410288130	2017-08-17	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
17410288131	2017-08-16	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDY ((RT)-qPCR)
17410289933	2017-08-16	red fox	male	adult	SLK	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
17410289934	2017-08-16	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	none
17410291411	2017-08-22	red fox	male	adult	DE	shot	not specified	no significant findings	none
17410291412	2017-08-14	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410291413	2017-08-19	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
174.10291552	2017-08-23	red fox	female	adult	SDL	shot	not specified	gliosis	CPV-2/FoxCV ((RT)-qPCR)
174.10294512	2017-08-24	red fox	female	juvenile	HZ	shot	not specified	vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
174.10294513	2017-08-23	raccoon	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.10295582	2017-08-24	raccoon	male	juvenile	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.10295583	2017-08-24	raccoon	male	juvenile	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.10295584	2017-08-24	raccoon	female	juvenile	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.10295585	2017-08-24	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.10298145	2017-08-28	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10298146	2017-08-28	raccoon	male	juvenile	HZ	shot	not specified	mixed encephalitis	none
174.10299362	2017-08-29	raccoon	male	juvenile	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.10302147	2017-09-01	raccoon dog	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.10303046	2017-09-04	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
174.10304018	2017-09-02	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.10304020	2017-09-04	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	gliosis	none
174.10304101	2017-09-05	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	none
174.10304119	2017-09-05	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	gliosis, satellitosis, vacuolization/demyelination	none
174.10305375	2017-09-05	raccoon	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.10305376	2017-09-05	red fox	male	adult	DE	shot	not specified	no significant findings	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
174.10305377	2017-09-04	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative encephalitis	none
174.10308284	2017-09-08	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	mixed meningoencephalitis, vacuolization/demyelination	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR), <i>T. gondii</i> (IHC)
174.10308285	2017-09-08	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis, satellitosis	none
174.10309415	2017-09-10	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10309416	2017-09-10	raccoon	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
174.103.09417	2017-09-08	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
174.103.12008	2017-09-13	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
174.103.16636	2017-09-18	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
174.103.16637	2017-09-19	red fox	male	adult	MISH	shot	not specified	no significant findings	none
174.103.16638	2017-09-18	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
174.103.16652	2017-09-18	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	granulomatous encephalitis, vacuolization/demyelination	CDY ((RT)-qPCR), larvae of nematodes (HE)
174.103.16653	2017-09-16	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	suppurative meningoencephalitis	<i>Streptococcus canis</i> (BE)
174.103.18648	2017-09-19	raccoon dog	male	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, satellitosis	none
174.103.21358	2017-09-21	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis	FoxCV ((RT)-qPCR)
174.103.22778	2017-09-16	raccoon dog	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.103.22779	2017-09-16	raccoon dog	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.103.23684	2017-09-24	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia	CDY ((RT)-qPCR)
174.103.24695	2017-09-24	red fox	female	adult	HAL	shot	abnormal	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDY ((RT)-qPCR)
174.103.28750	2017-09-27	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	gliosis	none
174.103.28752	2017-09-27	raccoon dog	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
174.103.32062	2017-10-01	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
174.103.32063	2017-10-01	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
174.103.32064	2017-10-01	red fox	female	adult	HZ	found dead	not specified	no significant findings	none
174.103.32065	2017-10-01	raccoon	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.103.32066	2017-10-01	raccoon	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
174.103.34639	2017-10-04	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
174.103.34640	2017-10-04	raccoon	female	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none
174.103.36258	2017-10-05	raccoon	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
174.103.36259	2017-10-05	marten	male	adult	ABI	found dead	not specified	no significant findings	none
174.103.37257	2017-10-06	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
174.103.37258	2017-10-09	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, satellitosis, vacuolization/demyelination	none
174.103.37289	2017-10-06	raccoon	female	adult	MD	shot	not specified	no significant findings	none
174.103.39095	2017-10-09	raccoon dog	female	adult	SAW	shot	abnormal	gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
174.103.39096	2017-10-09	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, vacuolization/demyelination	none
174.103.39198	2017-10-08	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.103.39201	2017-10-10	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
174.103.39204	2017-10-10	raccoon	male	adult	SK	shot	not specified	gliosis	none
174.103.39210	2017-10-09	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
174.103.40294	2017-10-10	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.103.42915	2017-10-11	raccoon	male	juvenile	SK	shot	not specified	gliosis, vacuolization/demyelination	none
174.103.42937	2017-10-09	marten	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
174.103.44497	2017-10-12	red fox	male	adult	HZ	found dead	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	none
174.103.45874	2017-10-16	red fox	male	adult	SLK	shot	abnormal	gliosis, vacuolization/demyelination	FoxCV ((RT)-qPCR)
174.103.47212	2017-10-16	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.103.47213	2017-10-14	raccoon dog	female	adult	ABI	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	FoxCV ((RT)-qPCR)
174.103.48605	2017-10-17	red fox	male	juvenile	WB	found dead	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.103.48606	2017-10-17	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.103.50913	2017-10-18	raccoon	male	adult	BLK	shot	not specified	granulomatous encephalitis	larvae of nematodes (HE)
174.103.51107	2017-10-19	raccoon	male	adult	BLK	found dead	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
174.10353154	2017-10-20	red fox	female	adult	ABI	found dead	not specified	gliosis	none
174.10354107	2017-10-21	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis	none
174.10354112	2017-10-21	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
174.10354113	2017-10-21	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
174.10354114	2017-10-21	raccoon	male	juvenile	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.10354115	2017-10-23	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.10354116	2017-10-21	red fox	male	adult	ABI	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
174.10354117	2017-10-20	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10357220	2017-10-19	red fox	male	adult	SK	found dead	not specified	no significant findings	none
174.10364433	2017-10-25	raccoon	female	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.10367037	2017-10-30	raccoon	male	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.10367041	2017-10-30	raccoon	male	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	none
174.10367043	2017-10-28	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.10367044	2017-10-28	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	vacuolization/demyelination	FoxCV ((RT)-qPCR)
174.10367055	2017-10-30	raccoon	female	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	none
174.10370013	2017-11-01	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10370014	2017-11-01	raccoon	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10370857	2017-11-04	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10370861	2017-11-04	red fox	female	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.10370862	2017-11-04	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
174.10370868	2017-11-04	red fox	male	adult	SDL	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.10373587	2017-11-06	red fox	female	adult	JL	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
174.10373614	2017-11-06	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	none

Continued on the following page

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
174.10373617	2017-11-05	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	none
174.10373618	2017-11-05	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
174.10373620	2017-11-04	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
174.10373623	2017-11-04	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10373631	2017-11-04	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
174.10373640	2017-11-04	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10373642	2017-11-05	raccoon	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10373644	2017-11-05	raccoon	male	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis	none
174.10375293	2017-11-04	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.10375313	2017-11-04	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	gliosis	none
174.10375314	2017-11-04	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.10375317	2017-11-07	raccoon	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.10375318	2017-11-04	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.10376592	2017-11-03	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.10376601	2017-11-03	raccoon	male	adult	HZ	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
174.10379112	2017-11-08	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)
174.10379281	2017-11-09	red fox	male	adult	BLK	found dead	not specified	mixed meningoencephalitis	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR), <i>T. gondii</i> (IHC)
174.10379282	2017-11-06	raccoon	female	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR), <i>L. monocytogenes</i> (BE)
174.10381221	2017-11-09	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
174.10381322	2017-11-09	red fox	female	adult	MSH	shot	not specified	no significant findings	none
174.10384213	2017-11-11	raccoon	female	adult	BK	shot	not specified	gliosis	none
174.10384241	2017-11-11	raccoon	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10384242	2017-11-13	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10384247	2017-11-13	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
17410384248	2017-11-13	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	none
17410384249	2017-11-13	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
17410386189	2017-11-11	red fox	male	adult	HZ	shot	abnormal	no significant findings	none
17410386191	2017-11-12	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410386195	2017-11-12	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410386196	2017-11-12	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410386302	2017-11-11	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
17410386303	2017-11-11	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	vacuolization/demyelination	none
17410386329	2017-11-12	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	gliosis	none
17410386330	2017-11-12	red fox	female	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative encephalitis	none
17410386402	2017-11-12	badger	female	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
17410387895	2017-11-14	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative encephalitis, gliosis	CPV-2/FoxCV (RT-qPCR)
17410387896	2017-11-11	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	CPV-2/FoxCV (RT-qPCR)
17410387897	2017-11-10	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CPV-2/FoxCV (RT-qPCR)
17410387898	2017-11-12	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	gliosis	CPV-2/FoxCV (RT-qPCR)
17410388152	2017-11-11	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	CDV (RT-qPCR)
17410388153	2017-11-11	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CPV-2/FoxCV (RT-qPCR)
17410394534	2017-11-16	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410397834	2017-11-20	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 (RT-qPCR)
17410397835	2017-11-18	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410397836	2017-11-20	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410397837	2017-11-20	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410397838	2017-11-19	raccoon dog	male	adult	SAW	shot	abnormal	non-suppurative encephalitis	none
17410400467	2017-11-18	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	vacuolization/demyelination	CDV (RT-qPCR)
17410400469	2017-11-18	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
174.104.00472	2017-11-18	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.104.00474	2017-11-18	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.104.00476	2017-11-18	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV/CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.104.00478	2017-11-18	red fox	male	adult	MSH	shot	not specified	granulomatous encephalitis, vacuolization/demyelination	CDV/CPV-2 ((RT)-qPCR), larvae of nematodes (HE)
174.104.00479	2017-11-19	red fox	female	adult	SLK	shot	abnormal	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia	CDV ((RT)-qPCR)
174.104.00480	2017-11-18	raccoon	female	adult	ABI	shot	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis	none
174.104.02720	2017-11-18	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.104.02955	2017-11-17	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, vacuolization/demyelination	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.104.02989	2017-11-17	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.104.03131	2017-11-17	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.104.03132	2017-11-21	raccoon	female	adult	ABI	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.104.08543	2017-11-22	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR), <i>L. monocytogenes</i> (BE)
174.104.11766	2017-11-23	badger	male	adult	DE	shot	not specified	no significant findings	none
174.104.13366	2017-11-25	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis	none
174.104.13367	2017-11-27	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.104.13369	2017-11-26	raccoon	male	adult	BK	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
174.104.15651	2017-11-28	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.104.15652	2017-11-28	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
174.104.18717	2017-11-28	red fox	male	adult	BLK	found dead	not specified	no significant findings	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
174.104.18718	2017-11-28	red fox	male	adult	BLK	found dead	not specified	vacuolization/demyelination	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)
174.104.18719	2017-11-27	raccoon	female	adult	HZ	shot	abnormal	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDV/FoxCV ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Supplementary Material

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
17410425222	2017-11-30	red fox	female	adult	MD	shot	abnormal	non-suppurative encephalitis	FoxCV ((RT)-qPCR)
17410426866	2017-12-01	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410427841	2017-12-03	red fox	male	adult	BLK	found dead	not specified	non-suppurative meningitis, gliosis, vacuolization/demyelination	CDV ((RT)-qPCR)
17410429916	2017-12-05	raccoon	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
17410430253	2017-12-02	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410430272	2017-12-04	red fox	male	adult	DE	shot	abnormal	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410430275	2017-12-02	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
17410430277	2017-12-01	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410430417	2017-12-01	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
17410430422	2017-12-02	raccoon	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410430425	2017-12-02	red fox	male	adult	SDL	shot	abnormal	non-suppurative meningitis, vacuolization/demyelination	CDV/CPV-2 ((RT)-qPCR)
17410432745	2017-12-02	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis	CDV ((RT)-qPCR)
17410432746	2017-12-02	red fox	female	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
17410432747	2017-12-03	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	gliosis	none
17410432748	2017-12-02	red fox	male	adult	HZ	shot	not specified	no significant findings	none
17410440098	2017-12-06	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410440099	2017-12-05	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410440100	2017-12-07	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	CDV ((RT)-qPCR)
17410441800	2017-12-10	red fox	male	adult	BLK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CPV-2 ((RT)-qPCR)
17410441803	2017-12-10	red fox	female	adult	BLK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
17410444086	2017-12-12	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	granulomatous encephalitis	larvae of nematodes (HE)
17410450272	2017-12-14	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis, satellitosis, neuronophagia	none
17410453650	2017-12-12	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	FoxCV ((RT)-qPCR)

Continued on the following page

Lab-ID	Date of death or discovery	Species	Gender	Age	Administrative District	Cause of death	Behavior	Histopathological findings in the brain	Pathogens detected (method)
174.10453652	2017-12-15	red fox	male	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
174.10456316	2017-12-18	raccoon	male	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	none
174.10456325	2017-12-18	raccoon	female	adult	BLK	shot	not specified	no significant findings	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.10456326	2017-12-16	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
174.10458025	2017-12-20	red fox	male	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative meningitis	CPV-2 ((RT)-qPCR)
174.10458026	2017-12-20	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
174.10461648	2017-12-22	red fox	female	adult	SAW	shot	not specified	no significant findings	none
174.10461822	2017-12-27	raccoon dog	male	adult	SDL	shot	abnormal	non-suppurative meningoencephalitis, gliosis	CDV ((RT)-qPCR)
174.10462803	2017-12-26	raccoon	female	adult	BK	shot	not specified	non-suppurative meningitis	none
174.10462804	2017-12-27	red fox	male	adult	SK	shot	not specified	no significant findings	none

Supplementary Material

Table S2. Histopathological degree of meningitis and encephalitis. Abbreviation: High Power Field (HPF) = one visual field at 400x magnification

Degree	Localization	
	perivascular (brain and meninges)	periventricular/parenchymatous (brain)
absent	no free inflammation cells/HPF	
minimal	occasionally up to 5 perivascularly located inflammatory cells/HPF	occasionally up to 5 inflammatory cells/HPF; the inflammation cells can occur singularly or as multifocal minimal inflammation cell foci
mild	6 - 30 perivascularly located inflammatory cells/HPF; single to double-layer	6 - 30 inflammatory cells/HPF; the inflammation cells can occur singularly and/or as multifocal mild inflammation cell foci or mild diffusely distributed; additional focal moderate focus possible
moderate	31 - 80 perivascularly located inflammatory cells/HPF; two- to three-layer	31 - 80 inflammatory cells/HPF; the inflammation cells can occur as multifocal moderate inflammation cell foci or moderate diffusely distributed; additionally focally a mild or a marked focus possible
marked	> 80 perivascularly located inflammatory cells/HPF; three- to multi-layer	> 80 inflammatory cells/HPF; the inflammation cells can appear as multifocal marked inflammation cell foci or marked diffusely distributed

Supplementary Material

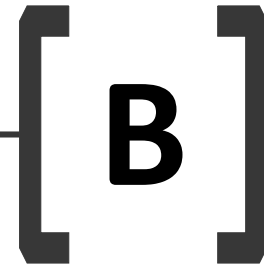
Table S3. Temperature profiles and references of (RT-)qPCR for detection of suid herpesvirus 1 (SuHV-1), West Nile virus (WNV), Borna disease virus 1 (BoDV-1), canine distemper virus (CDV), canid alphaherpesvirus 1 (CaHV-1), canine parvovirus type 2, 2a, 2b or 2c (CPV-2), fox circovirus (FoxCV) and *Neospora caninum* (*N. caninum*)

Pathogen	Function	Temperature (° C)	Time (min:sec)	Cycles	Reference
SuHV-1	Activation Polymerase	95	15:00		Wernike et al. (5)
	Denaturation	95	00:15	40	
	Annealing	54	00:22		
	Elongation	72	00:30		
WNV	Reverse Transcription	50	10:00		Eiden et al. (6)
	Inactivation Reverse Transcriptase/Activation Polymerase	95	05:00		
	Denaturation	95	00:10	42	
	Annealing	55	00:30		
BoDV-1	Elongation	72	00:30		Schlottau et al. (7)
	Reverse Transcription	50	10:00		
	Inactivation Reverse Transcriptase/Activation Polymerase	95	01:00		
	Denaturation	95	00:10	45	
CDV	Annealing	57	00:30		Elia et al. (8)
	Elongation	68	00:30		
	Reverse Transcription	50	20:00		
	Inactivation Reverse Transcriptase/Activation Polymerase	95	05:00		
CaHV-1	Denaturation	95	00:15	40	Decaro et al. (9)
	Annealing and Elongation	56	00:40		
	Activation Polymerase	95	15:00		
CPV-2	Denaturation	95	00:45	45	Streck et al. (10)
	Annealing und Elongation	60	01:00		
	Activation Polymerase	95	15:00		
FoxCV	Denaturation	95	00:30	40	Bexton et al. (11)
	Annealing	58	00:30		
	Elongation	72	00:30		
<i>N. caninum</i>	Activation Polymerase	95	15:00		Constantin et al. (12)
	Denaturation	94	01:00	40	
	Annealing and Elongation	60	01:00		
	Activation Polymerase	95	15:00		
<i>N. caninum</i>	Denaturation	95	00:15	40	
	Annealing	54	00:20		
	Elongation	72	00:30		

REFERENCES

- 1 .Beineke A, Baumgärtner W, Wohlsein P. Cross-species transmission of canine distemper virus-an update. *One Heal.* **1** (2015) 49–59. doi:10.1016/j.onehlt.2015.09.002.
- 2 .Origi FC, Plattet P, Sattler U, Robert N, Casaubon J, Mavrot F, et al. Emergence of canine distemper virus strains with modified molecular signature and enhanced neuronal tropism leading to high mortality in wild carnivores. *Vet. Pathol.* **49** (2012) 913–929. doi:10.1177/0300985812436743.
- 3 .van Moll P, Alldinger S, Baumgärtner W, Adami M. Distemper in wild carnivores: an epidemiological, histological and immunocytochemical study. *Vet. Microbiol.* **44** (1995) 193–199. doi:10.1016/0378-1135(95)00012-Y.
- 4 .Loots AK, Mitchell E, Dalton DL, Kotzé A, Venter EH. Advances in canine distemper virus pathogenesis research: a wildlife perspective. *J. Gen. Virol.* **98** (2017) 311–321. doi:10.1099/jgv.0.000666.
- 5 .Wernike K, Beer M, Freuling CM, Klupp B, Mettenleiter TC, Müller T, et al. Molecular double-check strategy for the identification and characterization of Suid herpesvirus 1. *J. Virol. Methods* **209** (2014) 110–115. doi:10.1016/j.jviromet.2014.08.022.
- 6 .Eiden M, Vina-Rodriguez A, Hoffmann B, Ziegler U, Groschup MH. 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. Diagnostic Investig.* **22** (2010) 748–753.
- 7 .Schlottau K, Forth L, Angstwurm K, Höper D, Zecher D, Liesche F, et al. Fatal encephalitic Borna disease virus 1 in solid-organ transplant recipients. *N. Engl. J. Med.* **379** (2018) 1377–1379. doi:10.1056/NEJMc1803115.
- 8 .Elia G, Decaro N, Martella V, Cirone F, Lucente MS, Lorusso E, et al. Detection of canine distemper virus in dogs by real-time RT-PCR. *J. Virol. Methods* **136** (2006) 171–176. doi:10.1016/j.jviromet.2006.05.004.
- 9 .Decaro N, Amorisco F, Desario C, Lorusso E, Camero M, Bellacicco AL, et al. Development and validation of a real-time PCR assay for specific and sensitive detection of canid herpesvirus 1. *J. Virol. Methods* **169** (2010) 176–180. doi:10.1016/j.jviromet.2010.07.021.
- 10 .Streck AF, Rüster D, Truyen U, Homeier T. An updated TaqMan real-time PCR for canine and feline parvoviruses. *J. Virol. Methods* **193** (2013) 6–8. doi:10.1016/j.jviromet.2013.04.025.
- 11 .Bexton S, Wiersma LC, Getu S, van Run PR, Verjans GM, Schipper D, et al. Detection of circovirus in foxes with meningoencephalitis, United Kingdom, 2009–2013. *Emerg. Infect. Dis.* **21** (2015) 1205–1208. doi:10.3201/eid2107.150228.
- 12 .Constantin EM, Schares G, Grossmann E, Sauter K, Romig T, Hartmann S. Studies on the role of the red fox (*Vulpes vulpes*) as a potential definitive host of *Neospora caninum*. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* **124** (2011) 148–153. doi:10.2376/0005-9366-124-148. [German].

Danksagung



Abschließend möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ein großer Dank geht an Herrn Prof. Dr. Martin Pfeffer für die Unterstützung während der Erstellung der Dissertation. Lieber Martin, du hattest immer ein offenes Ohr für mich und meine vielen Fragen und hast diese stets sehr zügig und umfassend beantwortet. Zudem hast du mich jedes Mal mit deiner positiven Art motiviert mein Bestes zu geben.

Herrn Dr. Wolfgang Gaede danke ich für die Möglichkeit diese Arbeit am Landesamt für Verbraucherschutz anfertigen zu können.

Ein besonderer Dank geht an meine Kollegin und Betreuerin Frau Dr. Christin Ellenberger, die mir dieses Thema überlassen hat und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand. Liebe Elli, ohne dich wäre diese Arbeit nicht in der Form entstanden, wie sie hier vorliegt. Vielen Dank für deine fachliche und freundschaftliche Unterstützung sowie für die zahlreichen Stunden, die du in mich und die Arbeit investiert hast!

Weiterhin danke ich Frau Anja Heinrich, Ph.D., von ganzem Herzen für ihre immerwährende Unterstützung sowohl fachlicher als auch moralischer Art.

Frau Dr. Annette Schliephake möchte ich meinen Dank aussprechen für die Betreuung der bakteriologischen Untersuchungen der Proben und die Bereitstellung der Ergebnisse.

Ebenso gilt mein besonderer Dank Frau Dr. Kerstin Albrecht und Frau Dr. Susanne Kenklies für ihre Hilfe bei virologischen und molekularbiologischen Fragestellungen.

Ein riesengroßes Dankeschön geht an alle meine Kolleginnen und Kollegen am LAV (besonders aus den Dezernaten 41 und 42) für die tatkräftige Unterstützung bei der Probennahme und Durchführung der Untersuchungen. Ihr habt mir nicht nur durch eure Hilfe im Sektionsraum oder Labor beigestanden, sondern wart auch stets außerhalb der Arbeit für mich da. Vielen, vielen Dank an euch alle!

Nicht vergessen möchte ich die Jägerschaft des Landes Sachsen-Anhalt sowie die Kolleginnen und Kollegen an den Veterinär- und Lebensmittelüberwachungsämtern, die fleißig Proben eingesendet und somit dieses Projekt erst ermöglicht haben. Danke dafür!

Meinen Eltern und meiner Familie möchte ich von Herzen für die immerwährende Unterstützung in allen Lebenslagen danken.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei den wichtigsten Menschen in meinem Leben bedanken, meinen Kindern und meinem Mann Peter. Ohne euch wäre ich längst nicht da, wo ich jetzt bin. Peter, den Dank an dich kann ich kaum in Worte fassen, denn du warst immer an meiner Seite, wenn es brenzlich wurde und hast mich zu jeder Stunde des Tages unterstützt und mir den Rücken frei gehalten, damit ich schreiben konnte. Sei es technisch, wenn mich LaTeX mal wieder ärgerte, durch das Abnehmen der Kinder und des Haushalts oder moralisch, wenn mal wieder alles daneben ging. Ihr drei seid einfach das Beste, was mir je passiert ist.