



Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

# **Riskfaktorer för uppkomst av neurologisk sjukdom vid infektion med EHV-1**

*Mirjam Dagis Boström*

---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 77

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2010

---





Sveriges lantbruksuniversitet  
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

## **Riskfaktorer för uppkomst av neurologisk sjukdom vid infektion med EHV-1**

Risk factors for the onset of neurological disease at EHV-1-infection

*Mirjam Dagis Boström*

**Handledare:**

Ebba Nilsson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:**

Désirée S. Jansson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** VM0068

**Program:** Veterinärprogrammet

**Nivå:** Grund, G2E

**Utgivningsort:** SLU Uppsala

**Utgivningsår:** 2010

**Omslagsbild:** -

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 77  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

**On-line publicering:** <http://epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Equin herpesvirus typ 1, EHV-1, riskfaktorer, Equin herpes myeloencefalopati, EHM, neurologisk sjukdom, häst

**Key words:** Equine herpesvirus type 1, EHV-1, risk factors, Equine herpes myeloencephalopathy, EHM, neurological disease, horse



## INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning.....	3
Material och metoder .....	4
Litteraturoversikt.....	4
Smittspridning .....	4
Virusegenskaper .....	5
Immunsvär.....	6
Vaccinering .....	6
Prevalens .....	7
Diagnos.....	7
Ålder.....	8
Kön .....	8
Ras.....	8
Miljö.....	8
Diskussion .....	9
Litteraturförteckning .....	10



## **SAMMANFATTNING**

Equin herpes myeloencefalopati (EHM) är ett av tre kliniska syndrom, förutom abort och respiratorisk sjukdom, som kan förekomma vid infektion med Equin herpesvirus-1 (EHV-1). EHM förekommer sporadiskt i stora hästuppopulationer och på senare år har en ökad incidens noterats framförallt i USA. EHV-1 är endemiskt spridd i hästuppopulationer världen över och primär infektion med EHV-1 sker i regel under de första 18 levnadsmånaderna. Vilken typ av sjukdom som utvecklas vid infektion och dess allvarlighetsgrad beror sannolikt på ett flertal olika faktorer. Denna litteraturstudie syftar till att belysa riskfaktorer för EHM samt att diskutera lämpliga preventiva åtgärder.

En kraftig viremi är enligt litteraturen den viktigaste orsaken till EHM. Dess nivå beror på virusstam och hästens immunstatus. Vidare har även hög ålder, honligt kön, vissa raser, infektion med neuropatogen stam av EHV-1 och en låg nivå av cirkulerande T-cellsprekursorer visat sig vara riskfaktorer i olika studier. Det har också gått att urskilja tecken som föregår neurologiska symtom som till exempel en uppskjuten febertopp efter infektion, vilket kan vara viktigt att känna till för att ge adekvat behandling. Litteraturen visar dessutom att de vaccin som finns tillgängliga mot andra EHV-1 manifestationer ger ett bristfälligt skydd mot EHM och att fortsatt forskning på området behövs.

## SUMMARY

Equine herpes myeloencephalopathy (EHM) is one of three clinical syndromes, in addition to abortion and respiratory syndrome, which may occur after infection with equine herpesvirus-1 (EHV-1). EHM occurs sporadically in large horse populations and in recent years ~~have an~~ increased incidence have been observed mainly in the U.S. EHV-1 is endemic in horse populations throughout the world and the primary infection with EHV-1 usually takes place during the first 18 months of life. What kind of disease that develops after infection and its severity is likely due to several factors (Nugent *et al.*, 2006). This study aims to find and highlight risk factors for EHM and to discuss which preventive procedures are possible.

According to the literature a high viraemia is the main cause of EHM. Its level depends on the virus strain and the horse's immune status. Moreover, age, female sex, breeds, infection with a neuropathogenic strain of EHV-1 and low levels of circulating T-cellsprecursors shown to be risk factors in different studies. It has also been possible to distinguish signs which precede neurological symptoms such as a deferred feverpeak after infection, which can be important to know in order to provide adequate treatment. The literature also shows that the vaccine available to other EHV-1 manifestations provides poor protection against EHM and that further research in this area is needed.



## INLEDNING

Equint herpesvirus-1 (EHV-1) är endemiskt spridd i hästpopulationer i hela världen (Quinn *et al.*, 2002). Infektion med EHV-1 är hos häst ofta subklinisk men kan resultera i olika kliniska manifestationer; övre luftvägsinfektion, akut pulmonär vaskulit, neonatal infektion, abort och neurologisk sjukdom (Jubb *et al.*, 2007). Det neurologiska syndromet kallas equin herpesvirus myeloencefalopati (EHM) och förekommer mer sällan än aborter och luftvägsinfektioner. Utbrott av EHM sker sporadiskt, vanligtvis under vinterhalvåret (Goering *et al.*, 2006). På senare år har en ökad incidens av EHM noterats framförallt i USA (Allen & Breathnach, 2006). I en fyra år lång retrospektiv studie i Nederländerna konfirmerades totalt 9 utbrott av EHM i hästpopulationen som omfattar ca 400,000 hästar (Goering *et al.*, 2006). Under perioden 1997 till 2006 har 10-30 utbrott av EHV-1 infektioner årligen påvisats i Sverige (Statens veterinärmedicinska anstalt, 2007). Virusabort och den centralnervösa formen av infektion med EHV-1 är anmälningspliktiga sjukdomar enligt Jordbruksverkets föreskrifter (sjvf 2002:16).

Familjen *herpesviridae* består av mer än 100 virus. Fiskar, amfibier, reptiler, fåglar och däggdjur är alla mottagliga för olika herpesinfektioner. Herpesviruset är försett med hölje och genom består av ett dubbelsträngat DNA med en icosahedral kapsid. Ett lager av amorföst material, tequementet, ligger mellan höljet och kapsiden. Equint herpesvirus-1 (EHV-1) tillhör subfamiljen *Alphaherpesvirinae*, som kännetecknas av snabb replikation och spridning samt destruktion av värdceller och etablering av latent infektion i sensoriska ganglia (Quinn *et al.*, 2002).

Primär infektion med EHV-1 sker i regel under de första 18 levnadsmånaderna (Paillot *et al.*, 2007). Viruset orsakar en långlivad latent infektion i T-celler och sensorisk nervvävnad (Jubb *et al.*, 2007). Hos en infekterad häst finns under större delen av dess liv en risk för att viruset, aktiveras till en aktiv virusutsöndrande infektion. Hästen riskerar att drabbas av sjukdom och utgör en smittoris för andra hästar (Allen *et al.*, 2008). Den naturliga spridningen av EHV-1 sker genom direktkontakt mellan hästar, inhalation av luftvägsaerosol från smittade hästar eller direktkontakt med en infekterad placenta eller ett aborterat foster (Jubb *et al.*, 2007).

EHV-1 infekterar celler genom fusion med cellmembranet och replikation sker i värdcellens kärna. Aktiv infektion resulterar i nekros. Viruset replikeras initialt i det respiratoriska epitelet i de övre luftvägarna och lokala lymfknutor. Infektionen kan i vissa fall spridas till de nedre luftvägarna och i lungorna. Därefter induceras en T-cells- och monocyt-associerad viremi. En kraftig viremi ökar risken för att utveckla EHM (Allen & Breathnach, 2006; Goodman *et al.*, 2006). Viruset har förmåga att spridas direkt från infekterade leukocyter till angränsande celler och undviker därmed neutralisering av cirkulerande antikroppar. Genom virusets predilektion för vaskulära endotelceller invaderas kärnen kring CNS (Quinn *et al.*, 2002). Replikation av virus i endotelcellerna i CNS får en inflammatorisk reaktion att starta vilket leder till en nekrotiserande vaskulit och en sekundär destruktion av CNS (Jubb *et al.*, 2007).

Inkubationstiden för EHM är 6-10 dagar. Sjukdomen sammanfaller ofta med aborter eller respiratorisk sjukdom i hästpopulationen men kan även infalla utan föregående

varningstecken. Kliniska symtom börjar i regel med feber och mild rhinit. De neurologiska symtomen varierar beroende på vilken del av CNS som drabbas. Vanliga symtom är symmetrisk ataxi, höftledspareser, fecalinkontinens och urininkontinens. I allvarliga fall drabbas hästarna av paralytisk bakkropp och hästarna klarar inte av att resa sig (Jubb *et al.*, 2007).

Prognosen för hästar med lätt ataxi vid EHM är positiv. Många hästar visar i uppföljande studier ett fullständigt tillfrisknande ett år efter sjukdomsinträdandet. Om hästen utvecklar allvarliga symtom är prognosen sämre. Trots att den aktiva infektionen har avklingat kan hästen i många fall ha kvarstående neurologiska störningar (Van Maanen *et al.*, 2001).

Sjukdomens allvarlighetsgrad beror sannolikt på ett flertal olika faktorer (Nugent *et al.*, 2006). De viktigaste faktorerna är virusets egenskaper tillsammans med faktorer hos värden, ex ras, ålder och immunstatus samt eventuella miljöfaktorer (Perkins *et al.*, 2009). Det sporadiska förekommandet av EHM kan eventuellt även förklaras med att viruset är i behov av en cofaktor, t ex en samtidig infektion med ett annat agens (Goering *et al.*, 2006). Denna studie syftar till att belysa de riskfaktorer som finns i litteraturen samt att diskutera lämpliga preventiva åtgärder. Genom att känna till faktorerna kan man i framtiden förhoppningsvis förhindra allvarliga utbrott av EHM.

## **MATERIAL OCH METODER**

För att söka information om EHV-1 användes till en början studielitteratur (Jubb *et al.*, 2007; Quinn *et al.*, 2002). Därefter söktes information genom ISI Web of knowledge och Pubmed. Sökord som kombinerades var: horse\*, equine, herpes, equine herpesvirus-1, EHV-1, encephalit\*, encephalomyelit\*, equine herpes myeloencephalopathy, EHM, neurologic disease, risk factor\* och prevention. Relevanta artiklar för frågeställningen valdes ut och i den mån det har varit möjligt har artiklar för 2000-talet används som ett urvalskriterium. Utifrån de sökresultaten har sedan fler artiklar erhållits genom noggrann genomgång av referenser. Artiklar har sedan återfunnits genom tidskriftverket på SLU bibliotekens hemsida. Information hämtades också från svenska myndigheters webbplatser.

## **LITTERATURÖVERSIKT**

### **Smittspridning**

Reaktivering av latent infektion är troligen den viktigaste utlösande faktorn för naturligt förekommande fall av EHM (Allen *et al.*, 2008). Ett stort antal utbrott av EHM är associerade med införande av nya hästar, hästar som kommer tillbaka från tävling eller förändring av uppställningen (Goering *et al.*, 2006; Henninger *et al.*, 2007). Huruvida det är den häst som först insjuknar som reaktiverar en latent infektion eller om den smittas av en annan häst med reaktiverad infektion är oklart. Luftburen smitta mellan olika hästanläggningar sker sannolikt

inte, då viruset överlever dåligt i miljön och direktkontakt med smittan är i princip nödvändig Goering *et al.*, 2006).

Hästar med EHM sprider höga nivåer av replikerande virus i luftvägssekret och utgör därför en risk för andra hästar. Två hästar i Kalifornien, som återvänt från en tävlingsbana, utvecklade en replikerande infektion vilken karaktäriserades av viremi och virusspridning som varade i 10 dagar. Trots isolering av hästarna hindrades inte viruset från att spridas på anläggningen. Flera subkliniskt sjuka hästar men med aktiv virusutsöndring noterades i olika stall vid utbrottet i samma anläggning (Pusterla *et al.*, 2009). Liknande smittspridningsmönster har observerats i andra EHM-utbrott (Van Maanen *et al.*, 2001; Henninger *et al.*, 2007).

### Virusegenskaper

Nyligen utförd forskning har visat att olika stammar av EHV-1 skiljer sig åt i sin patogena kapacitet (Nugent *et al.*, 2006). I neuropatogena stammar finns en mutation i genen som kodar för DNA-polymeras. En ”single nucleotide polymorfism” (SNP) i den katalytiska delen av det virala DNA-polymeraset orsakar en substitution av aspargin (N) till asparginsyra (D) vid aminosyreposition 752 i ORF30-genen. Mutationen är signifikant associerad med en snabb viral replikation, infektion av CD4+T-lymfocyter, hög nivå av viremi och lång persistens (Allen & Breathnach, 2006; Nugent *et al.*, 2006; Goodman *et al.*, 2007). Infekterade CD4+T-lymfocyter fungerar som virusbärare i den lytiska (replikerande) och den latent fasen av infektionen och tros därför vara relevanta för patogenesen. CD4+T-lymfocyter är samtidigt viktiga för det inflammatoriska svaret vid sjukdom. (Goodman *et al.*, 2007).

I experimentella försök har 2 grupper bestående av vardera 12 äldre hästar (>20 år) inokulerats med en neuropatogen (ORF30G) respektive non-neuropatogen stam (ORF30A) av EHV-1. Ingen av hästarna som exponerats för ORF30A utvecklade neurologiska symtom medan 8 av de som exponerats för ORF30G utvecklade neurologiska symtom. Den genomsnittliga viremin i de två olika grupperna var vid alla observerade tidpunkter signifikant högre i gruppen exponerade för ORF30G (Allen, 2008). Liknande försök har också gjorts på föl, och resultaten är överensstämmande. Föl inokulerade med en neuropatogen stam av EHV-1 utvecklade en cell-associerad viremi som både hade en kraftigare magnitud och längre duration än viremin som utvecklades hos föl inokulerade med en abortframkallande stam av EHV-1 (Allen & Breathnach, 2006).

11 % (19/176) av EHV-1 isolaten karaktäriserades som ORF30G i en retrospektiv undersökning från USA. Av de 19 positiva hästarna hade 16 utvecklat neurologiska symtom. Odds ratio för att drabbas av EHM var 162 ggr högre för de smittade med ORF30G än de som var infekterade med ORF30A. Studien stödjer sambandet mellan mutationen i ORF30-genen och utbrott av EHM. Men resultaten visar också att 24 % (5/21) av de undersökta EHM-utbrotten var infekterade med en icke-muterad stam (ORF30A) av EHV-1. Båda genotyperna av virus har alltså potential att infektera vaskulärt endotel i CNS (Perkins *et al.*, 2009).

Experimentell infektion av hästar med neuropatogena EHV-1 stammar har misslyckats med att visa ett samband mellan infektionsdos och neurologiska symtom (Henninger *et al.*, 2007). Den ökade patogeniciteten hos ORF30G orsakar inte heller en ökad virus spridning. Detta kan ha betydelse för fortplantningen av den nya virusstammen i hästpopulationen, det är alltså inte säkert att prevalensen för ORF30G kommer att öka (Goodman *et al.*, 2007).

## **Immunsvaret**

Både antal infekterade T-celler och över vilken tid cellerna passerar kärlendotelet i anslutning till CNS är avgörande för risken att utveckla EHM (Allen & Breathnach, 2006). Genom att kontrollera och hindra den cell-associerade viremin kan man förhindra allvarliga fall av EHM. För att göra detta krävs ett effektivt immunsvaret. Eftersom viruset smittar direkt mellan celler, och därmed undviker cirkulerande antikroppar (Quinn *et al.*, 2002) blir det cytotoxiska T-cells-svaret extra viktigt (Paillot *et al.*, 2007). Viremin kan förmodligen minskas genom vaccinering som stimulerar till ett cytotoxiskt T-cells svar och genom användning av terapeutiska antivirala substanser (Allen & Breathnach, 2006).

Allen (2008) har visat att EHV-1-specifika cytotoxiska-T-cells-prekursorer (CTLP) som cirkulerar i blodet är viktiga för skyddet mot en kraftig viremi. I undersökningen var hästar, med en högre koncentration av redan existerande CTLP mer benägna att kontrollera den viremi som sker efter EHV-1-infektion. Samtliga hästar i undersökningen som utvecklade neurologiska symtom uppvisade en låg CTLP frekvens och en samtidig kraftig viremi. Resultatet är oberoende av hästarnas ålder, virusstam och virustiter. Ett vaccin som har ett gott skydd mot EHM bör därför stimulera immunförsvaret att öka produktionen av CTLP (Allen, 2008).

Studier där hästar experimentellt infekterats har misslyckats med att visa ett samband mellan nivån av redan cirkulerande EHV-1-specifika antikroppar och skydd mot EHM. Varken ett antikropps-baserat skydd mot neuropatogena stammar eller skydd mot en kraftig viremi har påvisats. Detta beror sannolikt på att viruset under större delen av sin replikationscykel befinner sig intracellulärt (Allen, 2008).

Feber i samband med infektion är signifikant associerad med utveckling av neurologiska symtom (Goering *et al.*, 2006). I ett utbrott noterades att hästar som utvecklade EHM hade en febertopp (> 39.7 ° C) senare än tre dagar efter att febern noterades. Den sena febertoppen beror troligen på den kraftiga viremin i samband med sjukdomen (Henninger *et al.*, 2007).

## **Vaccinering**

De vaccin som finns tillgängliga på marknaden mot EHV-1-infektion är framtagna för att skydda mot rhinopneumonit och abort (Heerkens, 2009). Vilket skydd som dessa vaccin ger mot EHM är omstritt och till stor del inte utrett (Henninger *et al.*, 2007). Eftersom utvecklingen av neurologisk sjukdom beror på ett antal faktorer har det varit svårt att värdera vaccineringens betydelse för sjukdomsutvecklingen i epidemiologiskt undersökta EHM-utbrott. De flesta utbrott av EHM i Nederländerna förekom på ovaccinerade hästar (Goering

*et al.*, 2006) men flera fall av EHM på hästar vaccinerade med inaktiverat vaccin mot EHV-1 infektioner har identifierats i olika studier (Stierstorfer *et al.*, 2001; Henninger *et al.*, 2007).

Goodman (2006) har visat att modifierat levande vaccin (MLV) ger ett gott skydd mot EHM under en kort tid. I studien jämfördes ett levande vaccins (Rhinomune<sup>®</sup>) och ett inaktiverat vaccins (Flu-Vac Innovator 6<sup>®</sup>) effekt mot en neuropatogen stam av EHV-1. Två grupper om 5 hästar vardera immuniserades med inaktiverat vaccin respektive MLV. En grupp om 5 ovaccinerade hästar användes som kontroll. Samtliga grupper drabbades av viremi vid experimentell infektion 29 dagar efter den sista av de två vaccineringarna. Neurologiska symtom observerades hos 3 hästar ur den grupp som immuniserats med inaktiverat vaccin och 3 hästar ur kontrollgruppen. Ingen häst ur MLV-gruppen utvecklade neurologiska symtom. Både de vaccinerade grupperna hade en signifikant högre medelhalt av cirkulerande antikroppar efter den andra immuniseringen och vid inokuleringen av viruset. I kontrollgruppen och gruppen som vaccinerats med inaktiverat vaccin kunde virusutsöndringen identifieras från dag 1 efter infektion med en topp i spridningen på dagarna 3-5. I MLV-gruppen identifierades marginell virusutsöndring hos en av hästarna. Den låga virusutsöndringen hos MLV-gruppen kan vara av klinisk vikt då hästar framförallt smittar varandra genom direktkontakt. (Goodman *et al.*, 2006).

## Prevalens

Allen et al (2008) har undersökt prevalensen för EHV-1 hos avelston (engelskt fullblod) i Kentucky. Hästarna (132st) rekryterades från sammanlagt 110 olika stuterier och ingen av dem uppvisade innan avlivning och obduktion tecken på infektion utan dödsorsaken hade annan grund. Av de undersökta stona uppvisade 71/132 (54 %) latent EHV-1-infektion ~~av~~ i de submandibulära lymfknutorna. 13/71 (18 %) EHV-1 positiva hästarna bar på en neuropatogen stam av EHV-1. Av de 13 hästarna bar 11 på ytterligare en stam av EHV-1 vilket tyder på att infektion med flera olika stammar samtidigt är möjlig (Allen *et al.*, 2008). Eftersom EHV-1 är endemisk bland hästar, och många individer är latent kan flera olika EHV-1 isolat cirkulera i en farm samtidigt (Perkins *et al.*, 2009).

## Diagnos

Vid rutindiagnos för EHV-1 infektion detekteras viruset i blod och nässekret genom PCR, men metoden tar ej hänsyn till virusets fas (latent, icke-replikerande eller replikerande). Man ser därför inte om hästen aktivt utsöndrar virus och utgör en smittorisk för andra hästar eller om den är på väg att utveckla en viremi. Virusmängd, stam och viruset fas kan dock bestämmas genom real-time PCR (rt-PCR). Metoden kan avslöja virusets kinetik i infekterade hästar och därmed bestämma smittorisken för andra hästar. Genom rt-PCR noterades en hög virusnivå och transkriptionshastighet i ett indexfall av EHM de första 60 timmarna efter insjuknandet. Därefter avtog aktiviteten de närmaste 12 timmarna, antagligen på grund av behandling med den virushämmande substansen acyklovir. Lytisk infektion (replikerande) i blodet noterades endast under de första 12 timmarna (Pusterla *et al.*, 2009).

## **Ålder**

Flera undersökningar visar att hög ålder är en predisponerande faktor för att utveckla EHM. Vid ett utbrott i USA drabbades hästar äldre än 5 år mer frekvent av neurologiska störningar än hästar yngre än 5 år. Symtomen hos de äldre hästarna var också kraftigare (Henninger *et al.*, 2007). Allens (2008) studie, där 24 hästar inokulerades med en neuropatogen gren av EHV-1, visar att hög ålder är en riskfaktor. Endast en av de yngre hästarna utvecklade neurologiska symtom medan 8 av de äldre gjorde det. De äldre hästarna utvecklade också betydligt allvarligare symtom. Omfattningen av viremin var högre (10-200 ggr) hos de äldre hästarna vid alla tidpunkter där den undersöktes.

Yngre hästar kan drabbas av neurologiska symtom orsakade av EHV-1. Vid ett försök inokulerades 20 föl med antingen en neuropatogen eller en abortframkallande stam av EHV-1. Samtliga föl utvecklade respiratoriska symtom med näsflöde och feber (>39°C). 7 föl infekterade med den neuropatogena stammen utvecklade letargi, depression och inapetens varav två av dessa utvecklade bakbensataxi (Allen & Breathnach, 2006).

Äldre hästar som drabbas saknar i vissa fall initiala tecken på respiratorisk sjukdom medan de yngre uppvisar respiratoriska symtom mer frekvent. Skillnaden mellan de initiala symtomen hos hästar i olika åldrar beror förmodligen på att äldre hästar tidigare har exponerats för EHV-1 (Henninger *et al.*, 2007).

Varför äldre hästar drabbas av EHM i högre utsträckning än unga hästar är okänt, men en troligtvis beror det på hur hästens immunsystem svarar på vaskulit och utvecklingen av vaskulära trombosor (Henninger *et al.*, 2007). Immunsvaret hos unga och äldre hästar har skillnader både vad gäller kvalitet och kvantitet (Paillet *et al.*, 2007).

## **Kön**

EHM förekommer i ungefär lika stor utsträckning hos hingstar, valacker och ston. I ett utbrott 1995 på en ridskola drabbades 21 av 40 hästar av neurologiska symtom. Fördelningen mellan ston och valacker var jämn, men en högre andel av stona utvecklade allvarligare symtom (Van Maanen *et al.*, 2001). Likaså visar Goerings (2006) resultat att ston jämfört med valacker oftare drabbas av allvarliga neurologiska symtom.

## **Ras**

För utvecklandet av neurologiska symtom finns en liten skillnad mellan olika raser i en undersökning från Nederländerna. Spanska raser, travhästar och draghästar uppvisar ett signifikant högre odds ratio för att utveckla neurologiska symtom vid EHV-1 smitta (Goering *et al.*, 2006).

## **Miljö**

EHM förekommer sporadiskt, vanligtvis under vinterhalvåret (Jubb *et al.*, 2007; Goering *et al.*, 2006). Tidpunkten sammanfaller då prevalensen för virusabort är som störst (Jubb *et al.*, 2007). Detta kan tänkas bero på att viruset som på grund av sitt hölje är instabilt i miljön och

påverkas av temperatur, fuktighet och andra miljöbetingelser. Det kan också vara så att smittspridning underlättas då hästar i högre utsträckning är installade och avståndet mellan olika individer minskas (Goering *et al.*, 2006).

## DISKUSSION

Uppkomsten av EHM beror på hur kraftig den leukocyt-associerade viremin som sker efter infektion med EHV-1 är och hur länge den varar. Vilken nivå av viremi som uppkommer beror på ett antal faktorer, däribland virusstam och hästens immunstatus.

Resultatet av denna litteraturstudie visar att hög ålder, honlig kön, vissa raser, infektion med neuropatogen stam av EHV-1 och en låg nivå cirkulerande T-cellsprekursorer anses vara riskfaktorer för uppkomsten av EHM. Faktorerna kan delas in i virusegenskaper och värdegenskaper. Varför vissa grupper av hästar är överrepresenterade i antalet EHM-fall beror sannolikt på skillnader i immunstatus och hur olika grupper av hästar hanteras. Studier som utreder hantering eller immunstatus hos högriskgrupper har mig veterligen inte genomförts.

Predispositionen för att utveckla allvarliga neurologiska symtom hos ston kan tänkas bero på att många utbrott förekommer på stora stuterier i samband med EHV-1 orsakade aborter. Förutom att dräktiga ston har en annan immunstatus är det också sannolikt en större andel ston än valacker och hingstar på dessa anläggningar. Stonas överrepresentation behöver därför inte vara reell. Men likaväl är det viktigt att komma ihåg att äldre ston löper en signifikant högre risk att drabbas av allvarliga neurologiska symtom vid utbrott av EHV-1.

Hästar som infekteras med en stam som bär på en mutation i ORF30-genen löper en signifikant större risk att drabbas av EHM. Tesen stöds av ett flertal experimentella och stora epidemiologiska studier vilket gör att slutsatsen känns tillförlitlig.

I USA har det noterats en uppgång av antal fall av EHM under senare år (Allen & Breathnach, 2006). En hypotes till detta är att neuropatogena stammar har genom sin större patogena kapacitet ökat i förekomst. Men så är inte fallet då mutationen inte har visat sig ge en ökad virusutsöndring (Goodman *et al.*, 2007). Den ökade förekomsten av EHM beror troligen därför på andra orsaker. En rimlig förklaring kan vara att förflyttning av hästar mellan anläggningar orsakar en effektiv spridning av olika EHV-1 stammar samtidigt som hästarna stressas och riskerar att aktivera latent infektioner.

Det är inte säkert att forskningsresultat från USA ska appliceras direkt på den europeiska hästuppopulationen. Eftersom EHV-1 främst sprids genom direktkontakt mellan hästar borde nationsgränserna utgöra barriärer som hindrar en snabb geografisk spridning av nya stammar trots att Europa blir en allt mer öppen kontinent där handel med djur underlättas. I USA saknas sannolikt dessa barriärer, såvida inte statgränserna reglerar transport av djur. Data över prevalensen för olika stammar av EHV-1 har bara hittats i en undersökning från Kentucky vilket gör att man inte kan dra slutsatser för prevalensen i Europa. Artiklar som beskriver situationen i Sverige har inte gått att finna.

Eftersom att diagnostiktekniken hela tiden utvecklas och man genom enkla test kan få reda på inte bara virus utan också virusstam och virusets fas bör man fundera på hur man skall hantera denna information. Ur ett optimalt smittskyddsperspektiv bör alla hästar som bär på en latent infektion av EHV-1, oavsett om stammen är neuropatogen eller inte, hanteras som en riskgrupp. I praktiken är detta omöjligt då en majoritet av hästarna bär på EHV-1 (Allen *et al.*, 2008). Inte heller att hantera endast de hästar som bär på en neuropatogen stam som en riskgrupp skulle vara genomförbart. Dels för att även non-neuropatogena stammar utgör en risk, dels för att virusets spridning är så komplex och kraftig. Det skulle innebära upprepade provtagningar på hela hästpopulationer och speciella prov i samband med ankomst till en ny anläggning. För tävlingshästar skulle detta vara praktiskt omöjligt. Ett sådant här ingripande är, oavsett om det skulle vara möjligt eller ej, inte aktuell då klinisk sjukdom är ovanlig. De få fall av EHM som uppträder varje år motsvarar inte kostnaden och arbetsinsatsen av provtagning och stängda anläggningar.

De vaccin som finns tillgängliga på marknaden mot EHV-1-infektion är framtagna för att skydda mot rhinopneumonit och abort. De studier som finns tyder på att skyddet som vacciner mot EHM i många fall är bristfälligt och att mer forskning behöver genomföras både kring vaccinens effektivitet men också på hur immunförsvaret bekämpar herpesinfektion. Kanske kan forskningen kring T-cellsprekursorer vara ett steg på vägen. Modifierat levande vaccin har dock visat sig minska virusutsöndringen och förekommandet av EHM (Goodman *et al.*, 2006). Men studien omfattar ett fåtal hästar vilket gör resultatet svagt. Hur länge skyddet varar är dessutom okänt.

En majoritet av artiklarna är nya, publicerade, har en gedigen referenslista och kritiskt granskade. Men urvalet av artiklar kan kritiseras. Studien omfattar ett begränsat antal artiklar och ämnet är omfångsrikt. Slutsatser har därför varit svåra att dra. Ett flertal artiklar är skrivna av samma författare vilket också kan bidra till en smal eller skev bild av verkligheten.

## LITTERATURFÖRTECKNING

- Allen, G.P. (2008). Risk factors for development of neurologic disease after experimental exposure to equine herpesvirus-1 in horses. *American journal of veterinary research*, 69, No 12, 1595-1600
- Allen, G.P. & Breathnach, C.C (2006) Quantification by real-time PCR of the magnitude and duration of leucocyte-associated viraemia in horses infected with neuropathogenic vs. non-neuropathogenic strains of EHV-1. *Equine Veterinary Journal*, 38, 252-257
- Allen, G.P., Bolin, D.C., Carter, C.N., Giles, R.C., Harrison, L.R., Hong, C.B., Jackson, C.B., Poonacha, K., Wharton, R. & Williams, N.M. (2008) Prevalence of latent, neuropathogenic equine herpesvirus-1 in the Thoroughbred broodmare population of central Kentucky. *Equine veterinary journal*, 40, 105-110
- Goering, L.S., van Winden, S.C., van Maanen, C. & Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M.M. (2006) Equine Herpesvirus Type 1 – Associated myeloencephalopathy in the Netherlands: A four-year retrospective study (1999-2003). *Journal of veterinary internal medicine*, 20, 601-607



- Goodman, L.B., Loregian, A., Perkins, G.A., Nugent, J., Buckles, E.L., Mercorelli, B., Kydd, J.H., Palù, G., Smith, K.C., Osterreider, N. & Davis-Poynter, N. (2007) A point mutation in a herpesvirus polymerase determines neuropathogenicity. *PLoS pathogens*, 3, 1583-1592
- Goodman, L.B., Wagner, B., Flaminio, M.J.B.F., Sussman, K.H., Metzger, S.M., Holland, R. & Osterreider, N. (2006) Comparison of the efficacy of inactivated combination and modified-live virus vaccines against challenge infection with neuropathogenic equine herpesvirus type 1 (EHV-1). *Vaccine*, 24, 3636-3645
- Heerkens, T. M-J. (2009) Equine herpesvirus-1, non-neurogenic pathotype, in a )-year old American Saddlebred with neurological signs. *The Canadian veterinary journal*, 50, 297-300
- Henninger, R.W., Reed, S.M., Saville, W.J., Allen, G.P., Hass, G.F., Kohn, C.W. & Sofaly, C. (2007). Outbreak of neurologic disease caused by equine herpesvirus -1 at a university equestrian center. *Journal of veterinary internal medicine*, 21, 157-165
- Jubb, Kennedy & Palmer. (2007). *Jubb, Kennedy and Palmer's pathology of domestic animals*. 5.Uppl. Elsevier Saunders. Sid 431-432
- Nugent, J., Birch-Machin, I., Smith, K.C., Mumford, J.A., Swann, Z., Newton, J.R., Bowden, R.J., Allen, G.P. & Davis-Poynter, N. (2006) Analysis of equid Herpesvirus 1 strain variation reveals a point mutation of the DNA polymerase strongly associated with neuropathogenic versus nonneuropathogenic disease outbreaks. *Journal of virology*, 80, 4047-4060
- Paillet, R., Daly, J.M., Luce, R., Montesso, F., Davis-Poynter, N., Hannant, D. & Kydd, J.H. (2007) Frequency and phenotype of EHV-1 specific, IFN- $\gamma$  synthesizing lymphocytes in ponies: The effect of age, pregnancy and infection. *Developmental and comparative immunology*, 31, 202-214
- Perkins, G.A., Goodman, L.B., Tsujimura, K., Van de Walle, G.R., Kim, S.G., Dubovi, E.J. & Osterreider, N. (2009). Investigation of the prevalence of neurologic equine herpesvirus type 1 (EHV-1) in a 23-year retrospective analysis (1984-2007). *Veterinary Microbiology*, 139, 375-378
- Pusterla, N., Wilson, W.D., Mapes, S., Finno, C., Isbell, D., Arthur, R.M. & Ferraro, G.L. (2009) Characterization of viral loads, strain and state of equine herpesvirus-1 using real time PCR in horses following natural exposure at a racetrack in California. *The veterinary Journal*, 179, 230-239
- Statens veterinärmedicinska anstalt. Information om Virusabort (EHV-1) [online](2007-12-15) Tillgänglig: <http://sva.se/sv/navigera/Djurhalsa/Hast/Avelsrelaterade-sjukdomar/Virusabort-EHV-I---symtom/> [2010-03-15]
- Stierstorfer, B., Eichhorn, W., Schmahl, C., Brandmüller, C., Kaaden, O-R. & Neubauer, A. (2002) Equine Herpesvirus Type 1 (EHV-1) Myeloencephalopathy: a case report. *Journal of veterinary medicine*, 49, 37-41
- Quinn, P.J., Markey, B.K., Carter, M.E., Donnelly, W.J. & Leonard, F.C. (2002). *Veterinary microbiology and microbial disease*. 1. Uppl. Blackwell publishing. Kap 54.
- Van Maanen, C., Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan, M.M., Damen, E.A. & Derksen, A.G.P (2001) Neurological disease associated with EHV-1-infection in a riding school: clinical and virological characteristics. *Equine Veterinary Journal*, 33, 191-196