



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Faktorer som påverkar spridningen av West Nile Virus och risken att viruset sprids till Sverige och Nordeuropa

Michael Segall

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2010: 43

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2010



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Faktorer som påverkar spridningen av West Nile Virus och risken att viruset sprids till Sverige och Nordeuropa

Factors influencing the spread of West Nile Virus and the risk that the virus reaches Sweden and Northern Europe

Michael Segall

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: 43
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

Nyckelord: West Nile Virus, Fåglar, Myggor, Spridning, Klimatförändringar, Norra Europa

Key words: West Nile Virus, Birds, Mosquitoes, Spread, Climate Change, Northern Europe

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	4
Litteraturstudie	4
Djur och människor	4
Fågel	4
Häst	4
Symptom	5
Prognos	5
Vaccin	5
Riskfaktorer	5
Människa	5
Symptom	6
Riskfaktorer	6
Obduktionsbild	6
Spridning	7
Fåglar	7
Flyttfåglar	7
Myggor	8
Värdpreferenser och överföring till människor	8
Övervintring, vertikal smittöverföring och temperatur	9
Diskussion	10
Referenslista	13

SAMMANFATTNING

West Nile Fever och West Nile Encefalit orsakas av flaviviruset West Nile Virus (WNV). Under de senaste decennierna har WNV spridits snabbt till nya områden och orsakat omfattande utbrott i exempelvis New York och Israel. Viruset har blivit ett dödligt hot för hästar, fåglar och människor.

WNV sprids huvudsakligen mellan myggor och fåglar, men kan spridas till människor och djur när myggorna byter blodvärdar. Myggor föredrar vissa fågelarter, och i frånvaro av fåglarna som myggorna gillar mest ökar sannolikheten att de ska suga blod från människor. Värdeeffektiviteten varierar mellan fågelarter, och smittspridningen beror också på vektorarten. I USA sprids WNV till stor del via *Culex pipiens*, som också finns i Sverige. Virushalten i myggorna beror av omgivningens temperatur och ett varmare klimat spås påverka spridningen av WNV i EU. Klimatförändringarna kan också tänkas orsaka förändringar i EU-ländernas vektor- och fågelutbud. Flyttfåglar i Nordeuropa har visats ha antikroppar mot viruset, och flyttfåglarnas roll för spridning av WNV i EU-länder har diskuterats.

Här studeras samspelet mellan myggor och fåglar samt deras enskilda roller för spridningen av viruset. Klimatförändringar och andra faktorer som påverkar myggorna och fåglarna, och på så sätt indirekt spridningen av sjukdomen, diskuteras också.

Sammanfattningsvis görs bedömningen att West Nile Virus sannolikt kan få fäste i Sverige i framtiden, men att det måste göras ytterligare undersökningar anpassade för Nordeuropeiska förhållanden.

SUMMARY

West Nile Fever and West Nile Encephalitis are caused by the flavivirus West Nile Virus (WNV). West Nile Virus is now a dangerous threat for horses, birds and humans.

WNV is spread mainly between mosquitoes and birds, but can infect humans and animals when mosquitoes change targets. Mosquitoes prefer some bird species and in lack off those, the risk that the mosquitoes will infect humans increases.

Some bird species are more effective hosts for the virus, and the rate of virus spread depends on the vector species too. In the US, the mosquito *Culex pipiens* (which can also be found in Sweden) is considered the primary vector of WNV.

The virus concentration in the mosquitoes depends on the temperature, and a warmer climate may affect the spread of WNV in EU. Climate changes may also cause changes in bird- and vector life. Antibodies against WNV have been found in migrating birds in Northern Europe, and the connection between disease and migrating birds has been discussed.

To estimate if WNV can spread in and to Northern Europe, the interaction between mosquitoes and birds, as well as their individual impact, is investigated. Climate change among other factors affecting mosquitoes and birds, and thus indirectly the spread of WNV, is also covered.

It is said that it is possible that WNV may come to Northern Europe and Sweden in the future. However, further investigations have to be done to better understand the dynamics of WNV in Northern Europe.

INLEDNING

West Nile Fever och West Nile Encefalit orsakas av flaviviruset West Nile Virus (WNV). Viruset har länge funnits endemiskt i olika delar av östvärlden, där viruset orsakat sjukdom med milda icke-specifika symptom och få dödsfall. 1999 slog WNV till som en blixtnedslag från en klar himmel i New York och har sedan dess visat sig vara en smitta som sprids snabbt och kan orsaka många offer (Sampson et al., 2000; Nash et al., 2001).

Viruspartiklarna är 40 till 60 nanometer stora och är ikosaederformade. Viruspartiklarna är känsliga och instabila, och har en begränsad förmåga att överleva i naturen (Quinn, P.J. et al., 2008). Spridningen av West Nile Virus tros därför till störst del ske med hjälp av vektorer i form av vissa myggarter (Kilpatrick et al., 2006; Quinn, P.J. et al., 2008; Hamer et al., 2009). Till störst del sprids viruset mellan smittade fåglar och myggor, som i sin tur blir smittade och kan sprida smittan vidare till exempel till människor när myggorna suger blod (Kilpatrick et al., 2006; Hamer et al., 2008). Viruset har hittills visats vara dödligt för fåglar, människor och framförallt hästar - cirka 30% av alla smittade hästar dör (Ostlund et al., 2001). Viruset har påvisats experimentellt och naturligt i flera däggdjur, exempelvis möss och fladdermöss, ekorrar och jordekorrar samt kanin (Kramer & Bernard, 2001).

WNV orsakar liksom många flavivirus inflammation i hjärnan på människor och djur (Quinn, P.J. et al., 2008). På fåglar har man även kunnat visa på höga halter av virus diffust utspritt i njurarna (Kramer & Bernard, 2001). WNV har cytopatisk effekt, och replikationen av virusets enkelsträngade RNA sker i de angripna cellernas cytoplasma (Ostlund et al., 2001; Quinn, P.J. et al., 2008).

Resultat från flera studier tyder på att ålder, hälsoprofil och utomhusaktiviteter påverkar risken att smittas (Bin et al., 2001; Nash et al., 2001; Sampson et al., 2001). För hästar påverkas smittorisken av hållningssätt, utrustning i lokalerna (exempelvis användandet av fläktar), och enligt enstaka studier av hästarnas kön (Rios et al., 2009).

Antalet sjukdomsfall varierar över året, med en ökad sjukdomsfrekvens under höstmånaderna augusti-oktober, såväl för hästar och fåglar som för människor (Bin et al., 2001; Nash et al., 2001; Ostlund et al., 2001)

För att svara på om viruset kan spridas till Sverige och Nordeuropa, idag eller i framtiden, studeras samspelet mellan myggor och fåglar samt deras enskilda roller för spridningen av viruset. Klimatförändringar och andra faktorer som påverkar myggorna och fåglarna, och på så sätt indirekt spridningen av sjukdomen, diskuteras också.

MATERIAL OCH METODER

Faktainsamlingen inleddes med allmänna och breda sökningar på Internet med hjälp av PubMed, Isi Web of Knowledge och Google samt i viss mån Sciencedirect.com. Sökträffarna med högst upplevd relevans, kvalitet och trovärdighet sparades för eventuellt inkluderande i arbetet och därmed en senare granskning. Utvalda artiklars referenslistor ledde sedan vidare till fler artiklar. Under sökprocessen prioriterades innehåll i artiklar framför information från webbsidor, och sentida upptäckter premierades högre än äldre vetenskap där det var möjligt.

Söktermer som kombinerats vid de breda sökningarna:

- West Nile Virus
- West Nile Encephalitis
- West Nile Fever
- Mosquito*
- Europe*
- West Nile*
- Climate
- Bird*
- Horse*
- Equine*
- Human
- Temperature
- New York
- US*
- Avian

LITTERATURSTUDIE

Djur och människor

Fågel

Vid WNV-utbrottet i USA 2000 var 90% av de testade kråkfåglarna från Staten Island infekterade, och fåglar från 60 olika arter dog, vilket kan sättas i kontrast till tidigare utbrott av WNV i Europa, Asien och Afrika där det finns få rapporter om att viruset orsakat fågeldöd (Kramer & Bernard, 2001).

Kramer & Bernard (2001) undersökte även fåglar som dött i utbrottet och sammanställde data hämtad från WNV-utbrottet i New York 2000. Författarna jämförde infektions- och dödsfrekvensen till följd av WNV hos flyttfåglar, stannfåglar och fåglar från områden där flytt- och stannfåglar blandas. Dessutom testades burfåglar. Studien visade att samtliga fågelgrupper smittades av WNV i ungefär lika stor grad (30-43%) men att dödligheten var högst hos de permanent boende inhemska stannfåglarna.

Häst

Liksom de första humana fallen av West Nile Virus i USA inträffade de första fallen av häst-WNV 1999 i delstaten New York (Ostlund et al., 2001). Enligt samma studie saknas det bevis för att WNV funnits bland hästar i USA innan man påvisade det i New York 1999. Under perioden januari 2000 till och med januari 2001 spreds viruset över stora delar av USA (minst 33 andra delstater). Mellan 2001 och 2003 fann man 534 smittade hästar i Florida, och mellan 2001 och 2005 fick 1386 hästar i samma delstat diagnosen WNV (Rios et al., 2009).

Symptom

Hästar med West Nile Virus-encefalit har visat symptom på neurologiska störningar som påverkat både centrala och perifera nervsystemet (Ostlund et al. 2001). I samma studie hade 85% av alla hästarna haft svårt att koordinera sina rörelser (ataxi). Vidare hade nästan hälften av hästarna i undersökningen visat tecken på muskelsvaghet, med svårigheter att resa sig.

Prognos

Sjukdomen har hittills haft en hög mortalitet på hästarna som har smittats. 1999 dog eller avlivades 36% (9st) av de infekterade hästarna och mellan januari 2000 till januari 2001 var mortaliteten 38% (23st) (Ostlund et al., 2001).

Vaccin

Numera finns det tre olika vaccin mot WNV för hästar. Resultat som Rios et al. (2009) presenterat tyder på att hästar som vaccinerats hade ett gott skydd mot virusinfektion, men också att vaccineringens effektivitet varierade beroende på tiden mellan vaccineringen och infektionstidpunkten tillsammans med antalet givna doser (Rios et al., 2009).

Riskfaktorer

Hästar som hålls i slutna stallkonstruktioner av trä eller cement lider högre risk att smittas av WNV. Likaså om stallet där hästarna hålls har undermålig ventilation och otillfredsställande temperaturkontroll som leder till ökade halter av luktämnen som kan attrahera myggor. Även stall med fläktar var en riskfaktor, kanske för att fläktarna hjälper till att sprida luktämnen till ett större område, som på så sätt når - och kan locka - fler myggor. Smittade hästar på gården ökade också risken för att flera hästar skulle smittas (Rios et al., 2009).

Människa

1999 bekräftades 62 fall av West Nile Virus i New York, och 2000 bekräftades 14 fall. Av de 62 bekräftade fallen i NYC 1999 behövde 59 sjukhusvård, och sju (12%) dog. Flest patienter kom från Queens (32st; 54%) och Bronx (9st; 15%) (Nash et al., 2001). Mellan 2001-2005 påträffades mer än 15000 humana fall av WNV i USA (Soverow et al., 2009).

År 2000 skedde ett landsomspännande utbrott av WNV i Israel. Utbrottet inleddes i centrala delarna av landet och spreds sedan vidare norr- och söderut i de tätbefolkade delarna av Israel. Flest fall rapporterades från den nordvästra sidan (Bin et al., 2001). Liksom vid utbrottet av humana fall i NYC 1999 började epidemin i Israel på sensommaren i augusti (Bin et al., 2001; Nash et al., 2001). Totalt registrerades 439 WNV-fall andra halvåret 2000 i Israel, och 29 av de sjuka dog (Bin et al., 2001).

Symptom

I länderna med endemisk förekomst av WNV har viruset orsakat sjukdom med milda ickespecifika symptom (Sampson et al., 2000; Nash et al., 2001). Vid utbrottet 1999 var meningit och encefalit de vanligaste diagnoserna hos de WNV-smittade. 63% av de sjuka hade encefalit, 29% hade enbart meningit. Vid samma utbrott rapporterades att 27 patienter (46%) hade haft förändrad mental status till följd av WNV-infektionen (Nash et al., 2001). 90% av alla som insjuknade vid utbrottet i New York 1999 hade haft feber. Andra vanliga symptom var svindel, illamående/kräkningar och huvudvärk (Nash et al., 2001). En analys av data som samlats in från överlevande WNV-patienter och dödsfall till följd av WNV-infektion i NYC 1999 säger att omkring hälften (56%) av alla som fick den bekräftade diagnosen WNV upplevde muskelsvaghet, som i flera fall var livshotande eftersom andningsmuskulaturen påverkades (Sampson et al., 2000; Nash et al., 2001). Dessa uppgifter stämmer väl överens med rapporter från de fyra personerna som obducerades av Sampson et al. (2000), där tre av fyra hade känt sig muskelsvaga.

Risikfaktorer

Liksom vid tidigare utbrott och dödsfall i Israel (1999-2000) var äldre personer känsligast vid epidemin i New York 1999 (Bin et al., 2001; Nash et al., 2001). Medelåldern för de sjuka i New York 1999 var 71 år och 88% av de drabbade var äldre än 50 år (Nash et al., 2001). Av 361 drabbade i Israel var 248 fall (69%) personer äldre än 45 år. Alla förutom en av dem som dog var över 65 år gamla, och ingen under 45 år avled till följd av WNV (Bin et al., 2001).

Resultaten från Nash et al. (2001) pekar på en förhöjd risk att smittas med WNV och att göra saker utomhus kvällstid. Gemensamt för de åtta första WNV-encefalitfallen som rapporterades i New York 1999 var att de drabbade hade ägnat sig åt utomhusaktiviteter på kvällarna innan de insjuknade.

En majoritet av dem som dog av WNV i New York 1999 hade allvarliga sjukdomar (exempelvis cancer) sedan tidigare (Sampson et al., 2000).

Obduktionsbild

94% av alla cerebrospinalvätskeprover (34st) från patienter visade på förekomst av IgM-antikroppar mot WNV och man kunde påvisa antigen i hjärnan hos samtliga döda som obducerades 1999 (Nash et al., 2001). När fyra av dödsfallen från New York City 1999 obducerades såg Sampson et al. (2000) att samtliga hade encefaliter med olika utbredning. Både grå och vit hjärnsubstans angreps av viruset. Viruset hade högst affinitet till hjärnstammen, men infekterade även thalamus, cerebellum och storhjärnans bark. De immunologiska cellerna låg fokalt. Detta skiljer WNV-encefalit mot St Louis-encefalit där infektionen framförallt är koncentrerad till lillhjärnan och från Eastern och Western Equine Encephalitis där man ser fler spridda immunologiska celler (Sampson et al., 2000).

De histologiska fynden i hjärnan har sammanfattats som utspridda ansamlingar av microgliala celler, cytotoxiska T-lymfocyter (CD8⁺) och histiocyter. Dessutom hittades inflammatoriska filtrat perivaskulärt (Sampson et al., 2000).

Spridning

I samband med det stora utbrottet av WNV i Israel 1999 isolerades och jämfördes WNV från Israel med virusisolat från tidigare utbrott. Man hittade två olika fylogenetiska linjer av viruset. Den mest virulenta linjen var nära besläktad (99,7%) med den variant av viruset som isolerades från myggor, fåglar och hästar i New York 1999 samt från måsar i Israel 1999. Den andra linjen var mest lik (98%) WNV som hade isolerats tidigare i Israel bland fåglar och från Rumänien (1997) och Ryssland (1999) (Bin et al., 2001; Lanciotti et al., 2002).

Fåglar

Under slutet på 90-talet och början på 2000-talet skedde flera utbrott av WNV bland gäss i Israel (Bin et al., 2001). Före utbrottet i New York 1999 var viruset ganska harmlöst med milda infektioner hos fåglar, men vid utbrottet 1999 dog tusentals fåglar (Kramer & Bernard, 2001).

En studie genomförd av Rios et al. (2009) visade ett klart samband mellan förekomsten av döda fåglar och en kraftigt förhöjd risk att hästar i närheten skulle vara smittade av WNV. Även om fåglarnas dödsorsak ej utreddes tyder resultaten på att döda fåglar kan fungera som ett tecken på viral förekomst (Rios et al. 2009).

Bin et al. (2001) undersökte personer som hade jobbat med eller varit i närheten av smittade fåglar eller flyttvägar för fåglar. De serologiska provsvaren i studien visade ett klart samband mellan förekomsten av antikroppar i blodet och att ha varit nära sjuka fåglar. Samma artikel berättar att personer som arbetar med sjuka fåglar har känt av influensaliknande symptom i samband med WNV-utbrott bland fåglarna. Vidare visar resultat från Israel att personer som bor i flyttfågelsrika områden har WNV-antikroppar i blodet, troligen till följd av upprepad exponering för WNV (Bin et al., 2001).

Flyttfåglar

Virusexperterna har bedömt risken att WNV sprids till EU-länder i framtiden till stor del kan knytas till vilda djurs, till exempel flyttfågels, rörelser (Gale et al., 2010). Bin et al. (2001) har också beskrivit ett fall av human encefalit som kopplats till ett område där WNV-smittade fåglar har observerats. Gale et al. (2010) skriver att det är mer troligt att spridningsrisken ökar till följd av att det blir vanligare att myggor suger blod från smittade flyttfåglar än att vektorer sprids till nya geografiska områden, även om riskerna för det senare också finns.

Bin et al. (2001) undersökte blodprover från personer boendes i närheten av områden och sjöar i flyttfågels migrationsområden. Resultaten visade att andelen WNV-antikroppspositiva prover från kontrollgruppen och den undersökta gruppen totalt sett var ganska lika. Däremot var antikropps nivåerna i de positiva proverna från de fågelrika områdena mycket högre än i

kontrollgruppernas prover, den högsta antikropps-nivån i kontrollgruppen var lika stor som den lägsta koncentrationen från studiegruppen.

I en studie av Linke et al. (2007) undersöktes antikropps-förekomsten hos fåglar i Tyskland för att bedöma riskerna att WNV skulle komma till landet via flyttfåglar som passerar områden där WNV tidigare visats vara endemiskt (Afrika och Sydeuropa) samt för att se om inhemska fåglar var reservoarer för WNV. Mellan 2000-2005 fångades 3399 fåglar som representerade 87 olika fågelarter in och testades. Flyttfåglar och permanent boende fåglar från hela landet testades, flest i södra och norra Tyskland. 53 fåglar hade antikroppar mot WNV i blodet. Högst titrar hade fiskgjusar (11,4% av fiskgjusarna var WNV-positiva) och vit stork (5,6% var WNV -positiva) (Linke et al., 2007).

Myggor

När omgivningen och miljön i närheten till de första encefalitfallen i New York 1999 undersöktes kom man fram till att där fanns flera fördelaktiga platser där myggor (*Culex spp*) kunde förökas och tillväxa (Nash et al., 2001). Rios et al. (2009) presenterade resultat där en hög upplevd frekvens av myggor i närhet av stall och hästar var signifikant kopplat till en ökad risk för WNV-smitta på häst. 18 av humanpatienterna (32%) i New York 1999 kunde erinra sig att de blivit bitna av myggor innan de insjuknade (Nash et al., 2001). Kramer & Bernard (2001) skriver att 10 av 14 humana fall av WNV i New York 2000 kom från Staten Island, där man hittade högst antal smittade myggor.

Värdpreferenser och överföring till människor

Kilpatrick et al. (2005) visade att *Culex*-myggor var ansvariga för uppskattningsvis 80% av humanfallen i USA trots att man tidigare trott att *Culex spp.* främst angrep fåglar. *Culex*-myggor, och i synnerhet *Culex pipiens*, har senare visats vara en av de vanligast förekommande och viktigaste myggarterna för spridningen av WNV mellan fåglar och från fåglar till människor i stora delar av USA (Kilpatrick et al., 2006; Hamer et al., 2009). I samstämmighet med detta var de WNV-positiva myggorna i New York 2000 oftast *Culex spp.*-myggor (Kramer & Bernard, 2001).

2008 visade Hamer et al. (2008) för första gången att en WNV-smittad mygga hade sugit blod från en människa. Risken att en WNV-smittad mygga för över viruset varierar mellan myggarter, och vilken vektor som är den viktigaste varierar beroende på var man befinner sig (Kilpatrick et al., 2005; Orshan et al., 2008). Till exempel visade Orshan et al. (2008) att *Culex perexiguus*, *Culex pipiens* och *Aedes caspius* var de viktigaste vektorerna för WNV i Israel. Dessutom har experter bedömt att vektorspannet och antalet vektorer för vektorburna smittor kan öka i framtiden till följd av klimatförändringar (Gale et al., 2010).

Hamer et al. (2009) analyserade blod från 1043 myggor, till störst del från *Culex pipiens* (69,2%), för att kartlägga blodkällan. 80% av *Culex pipiens*-myggorna hade sugit blod från fåglar. Vandringsstrasten (*Turdus migratorius*) stog för 35% av spridningen av WNV till *Culex pipiens*-myggorna. 16% hade sugit blod från däggdjur. 83 % av *Culex pipiens*-myggorna som sugit blod från däggdjur hade människa som blodkälla. Dessutom fann man

myggor (25st) som sugit blod från både människor och fåglar (Hamer et al., 2009). Liknande fördelning mellan blodmålen erhöles i en studie 2008 (Hamer et al., 2008).

I en studie av Kilpatrick et al. (2006) kopplas en minskad tillgång av myggor förstahandsvalsvärdar till ett ökat antal humana fall av WNV under sensommaren och hösten. Hamer et al. (2009) visade att *Culex pipiens* i första hand suger blod från vandringsstrasten, men att myggorna även kan suga blod från andra fåglar som den i annat fall inte angriper så ofta, till exempelvis gråsparvar och starar, när antalet vandringsstrastar minskar.

Myggornas värdpreferenser bekräftades av ett annat försök utfört av Simpson et al. (2009) där man jämförde *Culex pipiens* medfödda värdpreferens genom att göra parförsök och observera hur ofta de attraherades av vandringsstrast, stare eller gråsparv jämfört med den andra fågeln i paret. Resultatet blev att vandringsstrasten var tre gånger populärare än staren, och två gånger populärare än sparven. Liknande resultat erhöles från en studie utförd av Hamer et al. (2008) som visade att *Culex pipiens* i Chicago också föredrog vandringsstrasten, och att den var ungefär dubbelt så populär som gråsparven som kom på andra plats när man analyserade blodkällan (86 blodmål från trastar, 39 från gråsparvar).

Kilpatrick et al. (2006) visade att risken att *Culex pipiens* som sugit blod från fåglar ska byta till människor ökar om tillgången på fågelarter de föredrar minskar. När deras favoritfågel vandringsstrasten minskade i antal till följd av naturlig flytt ökade sannolikheten att myggorna istället skulle välja människor sjufaldigt, trots att fågelantalet totalt sett inte minskade (tack vare inflyttning av andra fåglar som till exempel gråsparvar).

Flera studier har visat att antalet virusinfekterade myggor är kopplat till antalet humana och aviära fall av WNV-sjukdom. Ett högt antal smittade myggor leder till fler WNV-fall (Hamer et al., 2009). Hamer et al. (2009) delade in 53230 *Culex*-myggor i 2753 grupper och testade grupperna för förekomst av WNV. 519 grupper var WNV-positiva. Man påvisade en säsongsvariation i virusaktivitet - högst virushalt i myggorna fanns i augusti. I september var antalet myggor som högst (Hamer et al., 2009) och sannolikheten att en *Culex pipiens*-mygga suger blod från en människa i år då sju gånger större än i juni (Kilpatrick et al. 2006).

Övervintring, vertikal smittöverföring och temperatur

Paz (2006) visade att dygnsmedeltemperaturen under utbrotten i Israel 1998 och 2000 var (3-5°C) högre än tidigare år, och statistiska analyser visade ett samband mellan temperatur och antal humana fall. Soverow et al. (2009) fick liknande resultat från en USA-baserad studie, men Orshan et al. (2002) fann dock inget samband mellan högre medeltemperatur och antal WNV-fall i Israel i sin studie.

Med sjunkande temperatur, sjunker virushalten i vektorerna och antalet WNV-bärande *Culex pipiens*-myggor (Dohm & Turell, 2001; Dohm et al. 2002a). Dohm et al. (2002a) lät myggor suga blod från en WNV-smittad fågel. Därefter delades myggorna upp i grupper och placerades i antingen 18°C, 20°C, 26°C eller 30°C. Infektionsgraden var signifikant lägre hos myggorna som hade varit i 18°C jämfört med myggor från varmare temperaturer. Hos myggorna som bodde i 26°C och 30°C uppmättes höga nivåer av virus mycket snabbt efter

blodintaget. Hos myggorna från de lägre temperaturerna observerades en tidsberoende ökning av antalet smittade myggor. Efter 32 dagar hade 72% av alla myggor som bodde i 18°C smittats (att jämföra med 91% för 20°C, 93% för 26°C och 98% för 30°C) (Dohm et al., 2002a). Tidigare visade Dohm & Turell (2001) att man inte kan påvisa WNV hos myggor som infekteras med WNV i lägre temperaturer (10-18°C). Om dessa fick bo ett dygn i varmare klimat (26°C) amplifierades dock virushalten till lättpåvisade nivåer.

Dohm et al. (2002b) undersökte om övervintrande myggor som är vektorer för WNV i USA kan överföra smittan vertikalt utan fåglar som värddjur. Myggor i flera generationer odlades fram, och efter avsiktlig infektion av modernmyggorna testades om avkomman blev smittad. Vertikal smittöverföring skedde i 2 av 1417 *Culex pipiens*-myggor som fått vara i 18-gradig miljö. I *Culex pipiens* som varit i 26-gradig miljö var frekvensen av vertikal smittöverföring 51% större, 4 av 1873 myggor hade smittats vertikalt. Resultaten från Dohm et al. (2002b) sa också att vertikal smittöverföring inte kunde påvisas inom myggarten *Aedes albopictus*, trots att mycket fler myggor undersöktes.

Under januari-februari 2001 undersökte Nasci et al. (2001) övervintrande myggor i områden som haft högt antal WNV-spridande myggor (Bronx och Queens) för att se om myggorna hade virus i sig. 0,04% av de övervintrande myggorna hade levande virus i sig, och 0,1% av de testade myggorna innehöll viralt RNA från WNV som hade cytopatisk effekt på cellkultur (Nasci et al., 2001).

DISKUSSION

Efter ett plötsligt utbrott i New York fick viruset snabbt grepp om en helt ny och tidigare osmittad kontinent. Viruset gick snabbt från att vara relativt ofarligt till att bli ett dödligt hot för djur och människor i Israel. Den plötsliga förändringen kan tänkas bero på genetiska mutationer som gett viruset ökad virulens. Samtidigt kan enbart introduceringen av ett virus i en ny miljö utan tidigare skydd få stora konsekvenser. En samverkan mellan dessa faktorer skulle kunna förklara skillnaden i sjukdomsfall jämfört med tidigare utbrott.

De amerikanska artiklarna fokuserar mycket *Culex pipiens* och den amerikanska vandringsstrasten. Även om *Culex pipiens* är mycket vanlig även i Sverige (Lindström, A., SVA, pers. med., 2010) bjuder vår fauna och vårt klimat på andra utmaningar och möjligheter. *Culex pipiens* är den dominerande vektorn i USA, men det finns många underarter. Andra myggarter skulle kunna visa sig vara mer lämpade i Sverige. 17 av våra 49 stickmyggsarter har visats vara kompetenta vektorer för WNV i omvärlden (Lindström, A., SVA, pers. med., 2010). Kanske blir en mygga med helt andra egenskaper och värdpreferenser vår vektor.

Först förvånades man i USA över att *Culex pipiens*, som tidigare ansetts vara en fågel-mygga, sög blod från och förde över smitta till människor (Kilpatrick et al., 2005). Enligt uppgift kan det röra sig om hybrider mellan *Culex pipiens* och en human-mygga, vilket skulle kunna förklara det höga antalet humanfall i USA (Lindström, A., SVA, pers. med., 2010). Det vore

intressant att studera Svenska hybrider och hur ofta human-myggarter suger blod från fåglar och andra djur.

I USA föredrar *Culex pipiens* inhemsk vandringsstrast framför svenskeuropeiska fåglar som gråtrast och stare (Simpson et al., 2009; Kilpatrick et al., 2006; Hamer et al., 2008; Hamer et al., 2009). Dessutom har det visats att viruset kan bibehållas i flera generationer av *Culex pipiens* utan fåglar genom vertikal spridning (Dohm et al., 2002b). I frånvaro av vandringsstrastar väljer myggorna att suga blod från europeiska fågelarter samtidigt som risken att de ska suga blod från däggdjur, inklusive människa, har visats öka kraftigt (Kilpatrick et al. 2006). Om WNV-smittade *Culex pipiens* kommer till Sverige som saknar vandringsstrastar (Olsen, B., Uppsala Universitet, pers. med., 2010) skulle det därför kunna få avsevärda konsekvenser.

I vissa artiklar har ett jämförelsevis litet antal myggor studerats, och därför bör man studera när, var och hur myggorna har fångats för att bedöma resultatens representativitet. En låg andel smittade myggor, procent eller promille, kan ha enorm effekt om resultatet gäller hela myggpopulationen, men vara minst lika missvisande om undersökningen inte är välgenomförd.

Virusexperter har bedömt att flyttfåglar kommer att vara viktiga för framtida WNV-spridning i EU-länder. Förändrat klimat kan innebära förändrade flyttvägar och häckningsplatser för fåglarna (Gale et al., 2010). I teorin kan en fågel som får i sig WNV bära med sig viruset till Nordeuropa där viruset kan spridas, på samma sätt som Bin et al. (2001) diskuterar att viruset som infekterade gäss i Israel 1997 kan ha kommit via flyttfåglar från Rumänien. Den genetiska likheten mellan viruset som visats i Israel och viruset som fått fäste i USA tyder också på att viruset har potential att spridas långa sträckor (Bin et al., 2001; Lanciotti et al., 2002).

Antikroppar har hittats i blod från Tyska flyttfåglar som migrerar från länder med WNV-smitta till norra Tyskland (Linke et al., 2007). Av den anledningen är det sannolikt att flyttfåglar av samma art som lever i Sverige har blivit och kan bli smittade och således har antikroppar mot WNV. Antikroppsförekomst är dock bara ett indirekt tecken på att fåglarna har vistats i ett område där viruset funnits – inget bevis på att fåglarna kan sprida smittan.

Enligt Smittskyddsinstitutet (2008) pågår en kartläggning av WNV-antikroppsförekomst hos svenska fåglar. För att få en bättre bild av hotläget i Sverige välkomnas studier av vilka myggor och fåglar som dominerar i olika delar av landet och undersökningar om hur effektiva WNV-spridare de är. Man skulle också kunna studera vilken effekt WNV har haft i länder som har liknande fågel- och vektorfauna som Sverige, för att på så sätt skaffa sig en bild av de potentiella riskerna för spridning av WNV.

Gale et al. (2010) redovisar resultat från diskussioner där virusexperter bedömde riskerna för att olika vektorburna virus skulle ta sig in i EU-länder idag och i framtiden, med hänsyn till förväntade globala klimatförändringar. Även om experterna inte var eniga summeras diskussionerna som att WNV är viruset som är mest sannolikt att bli endemiskt i EU, både

idag och efter framtida klimatförändringar. Man ansåg också att WNV var ett av tre vektorburna virus som riskerade att öka mest på grund av ett förändrat klimat.

Även om det finns undantag (Orshan et al., 2002) tyder många studier på ett samband mellan högre medeltemperaturer på sommaren och utbrott av WNV (Paz, 2006; Soverow et al., 2009). Temperaturen påverkar antagligen både myggornas aktivitet och virusamplifieringen. Sverige och Nordeuropa har generellt ett kyligare klimat än områdena där WNV funnits tidigare, men smittade myggor har visats kunna gömma sig och överleva i New York även under de kyliga månaderna januari och februari (Dohm et al., 2002a). Halten av virus i vektorn *Culex pipiens* stimuleras av höga temperaturer och när temperaturen stiger fram mot vår och sommar ökar virushalten i myggorna snabbt, vilket talar för att WNV kan överleva i Svenskt klimat (Dohm & Turell, 2001; Dohm et al., 2002a).

För Sverige skulle klimatförändringarna kunna leda till fler varma sommarkvällar som lockar till utomhusaktiviteter. Aktiviteter ute innebär ökad exponering för myggor och därmed en förhöjd smittorisk (Nash et al., 2001).

Sveriges befolkning blir allt äldre, vilket synliggjorts de senaste åren bland annat genom pensioneringen av 40-talisterna. Eftersom ålder är en riskfaktor (Bin et al., 2001; Nash et al., 2001) betyder det att antalet individer som är mest mottagliga för WNV ökar, och därmed ökar risken för att WNV ska orsaka stor förödelse - om viruset kommer till Sverige.

Enligt Björn Olsen kommer "WNV aldrig bli en stor artikel i Europa" eftersom fåglarna här har en stark bakgrundsimmunitet, till skillnad från fåglarna i USA (Olsen, B., Uppsala Universitet, pers. med., 2010). Kanske är det förklaringen till varför WNV inte brutit ut här även om fåglar kan ha antikroppar? Däremot förklarar det inte spridningen i Israel som misstänks vara fågelburen. Det finns dock flera vägar för virusspridning. Viruset kanske muterar, vilket undergräver fåglarnas immunitet. Vektorer kan också färdas långväga med hjälp av vindar och på så sätt sprida smittan till nya områden, som Bluetounge-vektoreorna gjort (SVA, 2010). Dessutom skulle exempelvis en ovaccinerad häst som blir smittad av WNV i utlandet kunna introducera viruset i Sverige vid import eller resa.

Sammanfattningsvis kan man säga att den aggressiva formen av West Nile Virus har kommit till västvärlden för att stanna. Förutsatt att klimatet förändras och att medeltemperaturen i Nordeuropa stiger så kommer risken för WNV-utbrott att öka även på våra breddgrader. Klimatförändringarna kan tänkas orsaka förändringar i EU-ländernas vektor- och fågelutbud, båda viktiga faktorer för spridningen av WNV. Med eller utan klimatförändringarnas hjälp kommer viruset sannolikt att spridas till fler länder via flyttfåglar, djurtransporter, vektorer och kanske via andra vägar som vi ännu inte känner till. Ju större spridning i omvärlden, desto större är risken att Sverige ska drabbas. Preventiva åtgärder och studier av bekämpning bör därför vidtas. Human- och veterinärmedicinskt verksamma måste vara beredda på att utbrott kan ske även på platser där man inte har drabbats – än.

REFERENSLISTA

- Bin, H., Grossman, Z., Pokamunski, S., Malkinson, M., Weiss, L., Duvdevani, P., Banet, C., Weisman, Y., Annis, E., Gandaku, D., Yahalom, V., Hindyieh, M., Shulman, L. & Mendelson, E. (2001). West Nile Fever in Israel 1999-2000 From Geese to Humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 951, 127-142.
- Dohm, D. J. & Turell, M. J. (2001). Effect of Incubation at Overwintering Temperatures on the Replication of West Nile Virus in New York *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). *Journal of Medical Entomology*, 38, 462-464.
- Dohm, D. J., O'Guinn, M. L. & Turell, M. J. (2002a). Effect of Environmental Temperature on the Ability of *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae) to Transmit West Nile Virus. *Journal of Medical Entomology*, 39, 221-225.
- Dohm, D. J., Sardelis, M. R. & Turell, M. J. (2002b). Experimental Vertical Transmission of West Nile Virus by *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae). *Journal of Medical Entomology*, 39, 640-644.
- Gale, P., Brouwer, A., Ramnial, V., Kelly, L., Kosmider, R., Fooks, A. R. & Snary, E. L. (2010). Assessing the Impact of Climate Change on Vector-borne Viruses in the EU Through the Elicitation of Expert Opinion. *Epidemiology and Infection*, 138, 214-225.
- Hamer, G. L., Kitron, U. D., Brawn, J. D., Loss, S. R., Ruiz, M. O., Goldberg, T. L. & Walker, E. D. (2008). *Culex pipiens* (Diptera: Culicidae): A Bridge Vector of West Nile Virus to Humans. *Journal of Medical Entomology*, 45, 125-128.
- Hamer, G. L., Kitron, U. D., Goldberg, T. L., Brawn, J. D., Loss, S. R., Ruiz, M. O., Hayes, D. B. & Walker, E. D. (2009). Host Selection by *Culex pipiens* Mosquitoes and West Nile Virus Amplification. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 80, 268-278.
- Kilpatrick, A. M., Kramer, L. D., Campbell, S. R., Alleyne, E. O., Dobson, A. P. & Daszak, P. (2005). West Nile Virus Risk Assessment and the Bridge Vector Paradigm. *Emerging Infectious Diseases*, 11, 425-429.
- Kilpatrick, A. M., Kramer, L. D., Jones, M. J., Marra, P. P. & Daszak, P. (2006). West Nile Virus Epidemics in North America Are Driven by Shifts in Mosquito Feeding Behavior. *PLoS Biology*, 4, 0606-0610.
- Kramer, L. D. & Bernard, K. A. (2001). West Nile Virus Infection in Birds and Mammals. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 951, 84-93.
- Lanciotti, R. S., Ebel, G. D., Deubel, V., Kerst, A. J., Murri, S., Meyer, R., Bowen, M., McKinney, N., Morrill, W. E., Crabtree, M. B., Kramer, L. D. & Roehrig, J. T. (2002). Complete Genome Sequences and Phylogenetic Analysis of West Nile Virus Strains Isolated from the United States, Europe, and the Middle East. *Virology*, 298, 96-105.
- Linke, S., Niedrig, M., Kaiser, A., Ellerbrok, H., Müller, K., Müller, T., Conraths, F. J., Mühle, R.-U., Schmidt, D., Köppen, U., Bairlein, F., Berthold, P. & Pauli, G. (2007). Serologic Evidence of West Nile Virus Infections in Wild Birds Captured in Germany. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 77, 358-364.
- Nasci, R. S., Savage, H. M., White, D. J., Miller, J. R., Cropp, B. C., Godsey, M. S., Kerst, A. J., Bennet, P., Gottfried, K. & Lanciotti, R. S. (2001). West Nile Virus in Overwintering *Culex* Mosquitoes, New York City, 2000. *Emerging Infectious Diseases*, 7, 742-744.
- Nash, D., Mostashari, F., Fine, A., Miller, J., O'Leary, D., Murray, K., Huang, A., Rosenberg, A., Greenberg, A., Sherman, M., Wong, S. & Layton, M. (2001). The Outbreak of West Nile Virus Infection in the New York City Area in 1999. *The New England Journal of Medicine*, 344, 1807-1814.
- Orshan, L. Bin, H., Schnur, H., Kaufman, A., Valinsky, A., Shulman, L., Weiss, L., Mendelson, E. & Pener, H. (2008). Mosquito Vectors of West Nile Fever in Israel. *Journal of Medical Entomology*, 45, 939-947.
- Ostlund, E. N., Crom, R. L., Pedersen, D. D., Johnson, D. J., Williams, W. O., Schmitt, B. J. (2001). Equine West Nile Encephalitis, United States. *Emerging Infectious Diseases*, 7, 665-669.
- Paz, S. (2006). The West Nile Virus Outbreak in Israel (2002) from a new perspective: The Regional Impact of climate change. *International Journal of Environmental Health research*, 16, 1-13.
- Quinn, P.J., Markey, B.K., Carter, M.E., Donnelly, W.J., Leonard, F.C. (2008). *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. 8. uppl. Cornwall. Blackwell Publishing.

- Rios, L. M. V., Sheu, J.-J., Day, J. F., Maruniak, J. E., Seino, K., Zaretsky, H. & Long, M. T. (2009). Environmental Risk Factors Associated with West Nile Virus Clinical Disease in Florida Horses. *Medical and Veterinary Entomology*, 23, 357-366.
- Sampson, B. A., Ambrosi, C., Charlot, A., Reiber, K., Veress, J. F. & Armbrustmacher, V. (2000). The Pathology of Human West Nile Virus Infection. *Human Pathology*, 31, 527-531.
- Simpson, J. E., Folsom-O'Keefe, C. M., Childs, J. E., Simons, L. E., Andreadis, T. G. & Diuk-Wasser, M. A. (2009). Avian Host-Selection by *Culex pipiens* in Experimental Trials. *PLoS Biology*, 4, 1-5.
- Smittskyddsinsitutet. Kan West Nile-viruset etablera sig i svenska fåglar? [online] [2008-02-20] Tillgänglig: <http://www.smittskyddsinstitutet.se/temaar-2008-zoonoser-och-klimatforandringar/fokusomraden/faglar/kan-west-nile-viruset-etablera-sig-i-svenska-faglar/> . [2010-03-24]
- Soverow, J. E., Wellenius, G. A., Fisman, D. N., Mittleman, M. A. (2009). Infectious Disease in a Warming World: How Weather Influenced West Nile Virus in the United States (2001-2005). *Environmental Health Perspectives*, 117, 1049-1052.
- Statens Veterinärmedicinska Anstalt. Bluetounge. [Online] (2010-02-25) Tillgänglig: <http://sva.se/navigera/Djurhalsa/Epizootisjukdomar/Bluetongue/>.