

Böldsjuka och kaprin artrit encefalit hos svenska mjölkproducerande getter

En prevalensstudie och jämförelse av serum och mjölk som provtagningsmaterial

Caseous lymphadenitis and caprine arthritis encephalitis in Swedish milk producing goats

A prevalence study and comparison of serum and milk as sampling material



Ellen Andersson

*Uppsala
2019*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

Böldsjuka och kaprin artrit encefalit hos svenska mjölkproducerande getter

En prevalensstudie och jämförelse av serum och mjölk som provtagningsmaterial

Caseous lymphadenitis and caprine arthritis encephalitis in Swedish milk producing goats

A prevalence study and comparison of serum and milk as sampling material

Ellen Andersson

Handledare: Jonas Johansson Wensman, Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU

Biträdande handledare: Ylva Persson, Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA)

Examinator: Madeleine Tråvén, Institutionen för kliniska vetenskaper, SLU

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0869

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2019

Elektronisk publicering: <https://stud.epsilon.slu.se>

Omslagsillustration: Ellen Andersson

Nyckelord: böldsjuka, kaprin artrit encefalit, prevalens, provtagning, serum, mjölk, kontrollprogram

Key words: caseous lymphadenitis, caprine arthritis encephalitis, prevalence, sampling, sera, milk, control

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Böldsjuka och kaprin artrit encefalit (CAE) är två smittsamma infektionssjukdomar hos get som förekommer i större delen av världen. Det är okänt i hur hög utsträckning de förekommer i Sverige idag. CAE är en virussjukdom som främst orsakar artrit och encefalit, medan böldsjuka är en bakteriell sjukdom som leder till utveckling av abscesser i regionala lymfknotor. Sjukdomarna är kroniska och orsakar stora ekonomiska förluster till följd av sänkt mjölkproduktion, försämrad tillväxt och ökad dödlighet. Syftet med den här studien var att skapa en uppfattning om prevalensen för böldsjuka och CAE hos svenska mjölkproducerande getter, samt att undersöka överensstämmelsen mellan serum- och mjölkprover vid antikroppsanalys för dessa sjukdomar. Resultaten kan förhoppningsvis bidra till att utforma ett framgångsrikt kontrollprogram för både böldsjuka och CAE, med målet att utrota sjukdomarna från samtliga mjölkproducerande getbesättningar i Sverige.

I studien deltog 214 mjölkproducerande getter från tio svenska besättningar. Minst 20 getter från varje besättning provtogs på serum och mjölk vid ett tillfälle. Individproverna kompletterades med ett tankmjölkprov samt klinisk palpation avseende förekomst av abscesser. Samtliga serum- och mjölkprover analyserades med ELISA för påvisande av antikroppar mot böldsjuka respektive CAE. I serum var mellan 13,6 % och 19,3 % av getterna positiva för böldsjuka beroende på val av gränsvärde vid analys. Seropositiva individer hittades i 5–6 av besättningarna beroende på gränsvärde. I fyra av besättningarna fanns individer med kliniska bölder, två av dessa besättningar var tankmjölkspositiva och hade seropositiva individer för böldsjuka oavsett val av gränsvärde. För CAE var 14,1 % av getterna seropositiva. Sex av besättningarna var sedan tidigare friförklarade från CAE genom Gård- & Djurhälsans kontrollprogram. Dessa besättningar var seronegativa även i den här studien, men två av besättningarna hade positiva tankmjölkprover vilka valdes att tolkas som falskt positiva. Av de fyra besättningar som inte hade fri status sedan tidigare var tre besättningar tankmjölks- och seropositiva för CAE. Individmjölkproverna visade god överensstämmelse med serumproverna. För böldsjuka gav 92 % respektive 94,3 % av individmjölkproverna samma resultat som serumproverna vid två olika gränsvärden. För CAE var överensstämmelsen 98,6 % mellan serum och individmjölk.

Resultatet talar för att både böldsjuka och CAE är vanligt förekommande sjukdomar i svenska getbesättningar, även om större studier med fler besättningar krävs för att kunna dra slutsatser kring den nationella prevalensen. Individmjölkprover är ett möjligt alternativ till serumprover i kontrollprogram framöver, men prevalensstudier bör tills vidare baseras på serumprover för att uppnå så sanna värden som möjligt. Tankmjölkprover kan vara en bra metod för att enklare övervaka en besättning med tidigare känt smittläge, men i de fall resultatet ligger nära gränsvärdet bör de alltid följas upp med prover på individnivå.

SUMMARY

Caseous lymphadenitis (CLA) and caprine arthritis encephalitis (CAE) are two contagious infectious diseases affecting goats. They are widely spread throughout the world, but there are no current data regarding their prevalence in Sweden. CAE is a viral disease which mainly causes arthritis and encephalitis, while CLA is caused by the bacterium *Corynebacterium pseudotuberculosis* and leads to the development of abscesses in regional lymph nodes. The diseases cause great economic losses due to their association with lower milk production, decreased weight gain and increased mortality. The aim of this study was to estimate the prevalence in Swedish milk producing goats, and also to assess the agreement between milk and sera as sample material. Hopefully, the results can support the establishment of a successful program to control the diseases, with the ambition to eradicate CLA and CAE in Sweden.

Serum, individual milk and bulk tank milk samples were collected from 214 milking goats in ten herds. At least 20 goats in each herd were sampled, and goats in all herds were palpated for clinical abscesses. All samples were analyzed by ELISA to detect antibodies for CLA and CAE. The result showed that 13.6% to 19.3% of the goats were seropositive for CLA, depending on cut off value. The corresponding prevalence for CAE was 14.1%. Clinical abscesses were found in four of the ten herds, and two of these had seropositive goats and bulk tank milk positive for CLA. Six of the herds in the study were connected to the Swedish eradication program for CAE and therefore previously declared free from disease. Positive bulk tank milk and seropositive goats were found in three of the four herds with unknown status for CAE. The agreement between individual milk and serum samples were over 90% for both diseases and individual milk samples can therefore be considered as an alternative material for analysis in a future eradication program.

The results indicate that CLA and CAE are two common diseases in Swedish goat herds, but further studies based on a larger number of herds are needed to draw conclusions about the national prevalence. Individual milk samples show a good agreement compared to serum samples, but studies to investigate the prevalence should be based on serum samples to get as close to the true value as possible. Bulk tank milk samples could be an easy way to control the status of infection in a previously seronegative herd, although individual sampling is always indicated when the result is close to the cut off.

INNEHÅLL

Inledning	1
Litteraturöversikt	2
Getproduktion i Sverige	2
Böldsjuka (CLA)	2
<i>Etiologi</i>	2
<i>Patogenes</i>	3
<i>Virulensfaktorer</i>	4
<i>Klinisk bild</i>	4
<i>Diagnostik</i>	4
<i>Behandling</i>	5
<i>Vaccin</i>	6
Kaprin artrit encefalit (CAE)	6
<i>Etiologi</i>	6
<i>Patogenes</i>	7
<i>Klinisk bild</i>	8
<i>Diagnostik</i>	9
<i>Behandling</i>	10
Förebyggande och kontroll av böldsjuka och CAE	10
Böldsjuka och CAE i Sverige	11
<i>CAE-programmet</i>	11
<i>Påverkan på svensk getproduktion</i>	12
Material och metoder	14
Studiedesign och provtagning	14
Provhantering och analys	14
<i>ELISA</i>	15
Statistiska analyser	15
Resultat	16
Prevalens	17
<i>Böldsjuka</i>	17
<i>CAE</i>	18
Överensstämmelse mellan serum och individmjölk	19
<i>Böldsjuka</i>	19
<i>CAE</i>	20
Diskussion	22
Prevalens	22
Cut off-värden	22
Överensstämmelse mellan serum och mjölk	23
Celltal och mjölkproduktion	24
Studiedesign	25
Konklusion	25

Tack.....	25
Populärvetenskaplig sammanfattning	26
Referenser	29

INLEDNING

I Sverige finns idag ca 15 000 getter. I de största besättningarna hålls getterna för mjölkproduktion och på många gårdar bedrivs eget mejeri. Böldsjuka och kaprin artrit encefalit (CAE) är två smittsamma infektionssjukdomar hos get som förekommer i stora delar av världen, däribland Sverige. Böldsjuka, eller kasseös lymfadenit (CLA), är en bakteriell sjukdom som orsakar abscesser i yttre och inre regionala lymfknotor. CAE är en virussjukdom som orsakar inflammationer i inre organ; i huvudsak led- och hjärninflammation. Både böldsjuka och CAE leder till avmagring och kan orsaka för tidig död. De är kroniska sjukdomar, där en infekterad individ räknas som smittbärare resten av livet. Böldsjuka och CAE försämrar djurens tillväxt och sänker mjölkproduktionen, vilket på längre sikt orsakar stora ekonomiska förluster.

Det är idag okänt i vilken omfattning böldsjuka och CAE förekommer hos svenska getter, även om det står klart att båda sjukdomarna finns i landet. Norge startade år 2002 ett saneringsprogram med statliga bidrag som syftade till att utrota dessa sjukdomar tillsammans med paratuberkulos. Saneringsprogrammet har gett mycket goda resultat, och alla norska mjölkgetbesättningar som var anslutna till programmet är idag fria från dessa tre sjukdomar.

Syftet med denna studie var att skapa en uppfattning om prevalensen för böldsjuka och CAE hos svenska mjölkproducerande getter. Syftet var även att jämföra analyser på serum respektive mjölk, för att undersöka deras nivå av överensstämmelse och därigenom möjligheten till enklare och kostnadseffektivare provtagning. Förhoppningen är att resultaten från denna pilotstudie kan ligga till grund för framtida heltäckande prevalensstudier av böldsjuka och CAE i Sverige. Sådana studier skulle vara av stort värde för möjligheten att utveckla framgångsrika kontrollprogram med det slutliga målet att utrota båda dessa sjukdomar hos svenska getter.

LITTERATURÖVERSIKT

Getproduktion i Sverige

I Sverige finns idag ca 15 000 getter fördelade på ca 3 800 djurhållare, enligt Jordbruksverkets siffror från slutet av 2017 (Kindström, M., Jordbruksverket, Djurregisterenheten, pers. medd., 2018-11-15). I de större besättningarna hålls getterna i första hand för mjölkproduktionen, och på många av dessa getgårdar bedrivs eget mejeri. Andra getter hålls för sällskap, ull-, köttproduktion, i bevarandesyfte eller för landskapsskötsel. Globalt sett är geten ett vanligt djur med stor ekonomisk betydelse, varför Sveriges produktion kan anses mycket liten jämfört med de flesta andra länder (Gilbert *et al.*, 2018).

Hälsoläget för svenska getter är gott när det ställs i ett globalt perspektiv. Sjukdomar som förekommer är främst juverinflammation, parasitsjukdomar, utfodringsrelaterade sjukdomar och klövlidanden (Brandt, 2009). Bland de anmälningspliktiga sjukdomarna hos get har indexfall av kaprin artrit encefalit och skabb rapporterats i Sverige under 2017 (Jordbruksverket, 2013; Lindström, Z., Jordbruksverket, Enheten för internationella frågor och djurhälso-personal, pers. medd., 2018-11-16).

Böldsjuka (CLA)

Böldsjuka, eller kasseös lymfadenit (CLA), är en smittsam, kronisk sjukdom som främst drabbar får och get. Sjukdomen upptäcktes i slutet på 1800-talet och förekommer idag i stora delar av världen. Utbredda områden med förekommande böldsjuka har rapporterats i länder i Europa, Afrika, Australien, Nord-, Sydamerika och Mellanöstern (Osman *et al.*, 2018). Böldsjuka orsakar kroniska abscesser i yttre och inre regionala lymfknotor, vilket på sikt leder till avmagring, minskad tillväxt och sänkt mjölkproduktion (Smith & Sherman, 2009). Sjukdomen är i huvudsak ett stort ekonomiskt problem i drabbade besättningar, även om djurlidandet och det faktum att den har zoonotisk potential också måste tas i beaktning (Osman *et al.*, 2018).

Etiologi

Böldsjuka orsakas av den grampositiva bakterien *Corynebacterium (C.) pseudotuberculosis*. Det är en fakultativt anaerob bakterie som vid blodutstryk framträder som pleomorfa, kockoida stavar. Bakterien tillväxer bäst vid 37°C i ett pH mellan 7–7,2 och uppvisar efter 48–72 timmars inkubation små, gråvita kolonier som uppträder med β -hemolyszon på blodagar (Dorella *et al.*, 2006; Smith & Sherman, 2009). *C. pseudotuberculosis* kan överleva i upp till 8 månader i jord och gynnas av skugga, fukt och låga temperaturer (Williamson, 2001). Bakterien uppvisar känslighet mot desinfektionsmedel såsom klorhexidin, ammoniak, klorin och jod. Motståndskraften kan dock förstärkas något tack vare bakteriens förmåga att kunna bilda biofilm (Sá *et al.*, 2013).

C. pseudotuberculosis har förmågan att infektera flertalet däggdjur såsom idisslare, kameldjur, hästar och människor, men orsakar främst sjukdom hos får och get (Williamson, 2001). Vid infektion hos häst benämns sjukdomen duvfeber (*pigeon fever*) och kan leda till utveckling av ulcerativ lymfangit, interna och/eller externa abscesser. Vid isolering av bakterien hos häst har dock konstaterats att det rör sig om andra stammar än de som orsakar böldsjuka hos små

idisslare, då hästarnas stammar i regel kan reducera nitrat (Dorella *et al.*, 2006). Hos nötkreatur har infektion med samma biovar som häst påvisats och de kan uppvisa symptom såsom pneumoni, mastit, hepatit, artrit, orkit, subkutana abscesser och reproduktionsstörningar (Dorella *et al.*, 2006, Osman *et al.*, 2018).

Böldsjuka kan även drabba människor och klassas därför som en zoonos. Historiskt sett anses det dock ovanligt och har främst drabbat personer som arbetar nära får eller getter och som därav anses vara den största riskgruppen. Humaninfektion med *C. pseudotuberculosis* ger i huvudsak upphov till lymfadenopati med subkutana abscesser, även om bakterien också påvisats vid enstaka fall av endokardit, pneumoni och ögoninfektion. Sannolikt är fall av böldsjuka underrapporterade hos människa (Lopes Bastos, 2012).

Patogenes

Infektion sker via hud och slemhinnor, främst i skador och sår, men bakterien anses även kunna penetrera intakt hud (Batey, 1986, Smith & Sherman, 2009). Från infektionsplatsen sker vidare spridning ut till blodcirkulation och lymfsystem. Bakterien kan transporteras fritt eller som intracellulär parasit i fagocyterande immunförsvarsceller (makrofager, neutrofiler) (Batey, 1986). Tack vare bakteriens virulensfaktorer kan fagocytos undvikas även i aktiverade immunförsvarsceller (Osman *et al.*, 2018). Bakterien har nått sitt slutliga mål när infektion i regionala lymfknotor och inre organ har uppträtt. Involvering av inre organ kan innefatta lever, mjälte, lungor och njurar, även om denna spridning är vanligare förekommande hos får än hos getter, där regionala lymfknotor är det huvudsakliga målorganet (Batey, 1986).

Som intracellulär parasit kan bakterien dela och föröka sig för att slutligen ta död på sin värdcell. De specifika mekanismerna bakom bakteriens förmåga att frammana fagocytöd är inte klarlagda (Lopes Bastos, 2012). Första steget i utvecklingen av abscesser påbörjas efter detta, då bakterierna ansamlas och avgränsar infektionen med lager av mononukleära celler och fibrös vävnad. Bakterien utnyttjar den immunrespons som uppstår då värdjuret försöker bekämpa infektionen, till att istället etablera abscesser i målorgan och uppnå en kronisk manifestation (Batey, 1986). Det är endast i ett tidigt stadie av infektion som individen anses kunna bekämpa den och åter bli smittfri. När bakterien väl fått fäste i lymfknotorna ska individen därför klassas som smittbärande livet ut. Infektion ger upphov till cellulär immunrespons med cytokinfrisättning såväl som antikroppsproduktion med förhöjda titernivåer (Williamson, 2001).

Bakterien sprids i huvudsak mellan djur i en besättning när subkutana abscesser spricker och dess innehåll kontaminerar omgivningen (Osman *et al.*, 2018). Överföringen av smitta sker direkt mellan djur eller indirekt via foderhäckar, inredningsmaterial, personal, verktyg, med mera. Därför anses tillfällen som klippning, kastration och öronmärkning innebära en ökad risk (Williamson, 2001). Smittöverföring peroralt, via inhalation, intradermalt eller intravaginalt har experimentellt visat sig vara möjliga smittvägar, men de anses vara av mindre betydelse (Weibel, 2011).

Experimentellt har kasseösa lesioner i lymfknotor kunnat påvisas redan 8–9 dagar efter infektion och antikroppar kunnat ses serologiskt 15 dagar efter infektion (Kuria *et al.*, 2001),

men i normalfallet tar det längre tid än så för getter att utveckla kliniska symtom. Den generella inkubationstiden är varierande men bedöms vara mellan 2–6 månader (Williamson, 2001).

Virulensfaktorer

Fosfolipas D

Fosfolipas D (PLD) är den mest välstuderade virulensfaktorn hos *C. pseudotuberculosis*, och anses även vara den viktigaste. Det är ett exotoxin som effektivt ökar spridningen av bakterien i värdjuret. PLD är specialiserat på att förstöra sfingomyelin i endotelceller, vilket orsakar läckage i kärlväggen och därigenom ökar den vaskulära permeabiliteten i området. Ökat blodflöde till vävnad och lymfa medför effektivare spridning av bakterien till regionala lymfknotor (Osman *et al.*, 2018).

Mykolsyra

Mykolsyra utgör en del av bakteriens lipidmembran. Det är en fettsyra som bildar ett motståndskraftigt lager runt bakterien och skyddar den från hydrolytiska enzymer och fagocytos. Tack vare mykolsyra kan *C. pseudotuberculosis* överleva som intracellulär parasit i immunförsvarsceller. Fettsyran stimulerar även varbildning och anses vara den virulensfaktor som orsakar utveckling av abscesser (Williamson, 2001).

Klinisk bild

Kliniskt kan böldsjuka delas in i två former; extern och intern, beroende på abscessernas lokalisation. Hos getter är främst den externa formen beskriven, vilken innefattar subkutana bölder i, eller i området för regionala lymfknotor (*In submandibularis, In parotis, In cervicalis superficialis, In subiliacus, In politeus, In inguinalis superficialis, m.fl.*). Hals- och huvudregion bedöms vara mest utsatt hos get, medan får oftare utvecklar abscesser på övriga delar av kroppen. Abscesserna växer sakta, går inte att förskjuta och känns fasta vid palpation. Innehållet är ett luktfritt var med krämig konsistens som kan vara gulvitt till grönaktigt i färgen och som hos get oftast har ett homogent utseende (Williamson, 2001). Inflammation i juverlymfknotorna kan leda till utveckling av mastit (Nabih *et al.*, 2018).

Den interna formen drabbar i huvudsak får, men har setts förekomma på get. Abscesser utvecklas då i inre organ (lever, mjälte, lungor, njurar) och inre lymfknotor (*In bronchialis, In mediastinalis, In lumbaris, m.fl.*) (Williamson, 2001). Eftersom dessa abscesser inte är möjliga att palpera är det vanligaste sjukdomstecknet avmagring hos drabbade djur. Interna formen är en del i det så kallade ”thin ewe”-syndromet, kronisk avmagring hos tackor (Renshaw *et al.*, 1979). Det förekommer fall där den interna formen orsakar plötslig död, men mer vanligt dör geten efter en progredierande sjukdomsperiod med successiv avmagring (Debien *et al.*, 2013).

Diagnostik

För att konfirmera diagnosen böldsjuka krävs odling och isolering av bakterien *C. pseudotuberculosis*. Dock kan en sannolikhetsdiagnos ställas utifrån besättningens historia (om tidigare fall av böldsjuka förekommit), den kliniska bilden med lymfknuteförstoring samt det karakteristiska utseendet på abscessernas innehåll (Osman *et al.*, 2018). Att nöja sig med en sannolikhetsdiagnos kan i vissa fall vara att föredra, inte minst om abscesserna ännu inte rupturerat. En provtagning för att bekräfta bakterien kan utgöra en onödig risk för

smittspridning, då detta kräver en incision eller ett finnålsaspirat från subkutan abscess (Smith & Sherman, 2009).

Direkta tester

Identifiering av bakterien efter odling kan antingen ske med biokemiska tester där bakteriens egenskaper testas var för sig, eller med hjälp av kommersiella kit. API Coryne system är ett välanvänt kit framställt av Biomérieux som identifierar *C. pseudotuberculosis* väl. Kitet består av 20 mikrorör med olika substrat som testar 11 olika enzymatiska processer för att artbestämma bakterier inom genus *Corynebacterium*, och svar fås inom 24 timmar (Soto *et al.*, 1994).

De senaste åren har PCR (polymerase chain reaction) utvecklats som ett alternativ till traditionell odling och isolering. PCR är en snabb analysmetod där tre gener hos bakterien amplifieras och identifieras. I en studie från 2013 gjord på får uppvisar metoden hög specificitet, användbarhet hos många djurslag, samt möjlighet till identifiering av även döda bakterier vilket är en stor fördel (Kumar *et al.*, 2013).

Serologi

Eftersom infektion med *C. pseudotuberculosis* ger upphov till antikroppssvar, kan även serologi användas för att ställa diagnos. Serologi är framförallt användbart för att kontrollera böldsjuka på besättningsnivå med möjlighet att slakta ut både kliniskt sjuka individer och kroniska smittbärare (Osman *et al.*, 2018). SHI (synergistic hemolysis inhibition) är en serologisk metod som detekterar IgG-antikroppar riktade mot bakteriens hemolyserande exotoxin. Testet är från början framtaget för diagnos av duvfeber hos häst (Knight, 1978). SHI uppvisar hög sensitivitet men låg specificitet, vilket är en stor nackdel vid kontroll av böldsjuka (Brown *et al.*, 1987).

Flertalet olika ELISAs (enzyme-linked immunosorbent assay) har utvecklats och validerats de senaste årtiondena (Menzies *et al.*, 1994). Idag är ELISA den vanligaste serologiska testmetoden för böldsjuka då den uppvisat bäst resultat vid sanering av sjukdom i besättningar, främst tack vare dess höga specificitet jämfört med andra serologiska metoder (Windsor, 2011). Den ELISA som används i den här studien är utformad för att påvisa IgG-antikroppar riktade mot en rekombinant form av bakteriens virulensfaktor fosfolipas D (HYPHEN BioMed, 2007). I tidigare valideringsstudier har denna typ av ELISA uppvisat mycket hög sensitivitet och specificitet på get (ca 94 % respektive ca 98 %), även om den främst är utvärderad på får (ca 79 % sensitivitet och ca 99 % specificitet) (Dercksen *et al.*, 2000).

Behandling

Idag finns ingen enkel och effektiv behandling av böldsjuka, varför utslaktning av seropositiva individer och sanering är rekommendationen för drabbade besättningar. I praktiken innebär detta oftast att alla djur med palperbara bölder slaktas ut, alternativt hela besättningen om förekomsten är hög. Fokus bör därför ligga på kontroll av smitta och förebyggande av infektion, snarare än behandlingsåtgärder (Osman *et al.*, 2018).

Trots att *C. pseudotuberculosis* påvisar känslighet mot flertalet antibiotika *in vitro*, däribland penicillin, rifampicin, erytromycin och tetracykliner, anses antibiotika ha dålig effekt på kliniska bölder. Orsaken är främst att den kraftiga kapseln försvårar penetrans till bakterierna

(Sá *et al.*, 2013). Även bakteriens intracellulära karaktär har negativ påverkan på effekten av antibiotika (Osman *et al.*, 2018). I de fall antibiotikabehandling ansetts indikerad har behandlingsprotokoll på 4 till 6 veckor använts, vilket kan ifrågasättas ur ett resistensperspektiv (Williamson, 2001).

Kirurgisk incision och dränering är ett annat alternativ. Utförandet innebär att bölderna öppnas och töms på sitt innehåll för att sedan spolas med utspädd jodopaxlösning (Smith & Sherman, 2009). Fördelen med denna metod är möjligheten till provtagning, men nackdelarna är desto fler. Spridning av var till omgivningen innebär en stor smittorisk, varför ingreppet måste ske helt isolerat från övriga djur och på en saneringsvänlig yta. Dränering av subkutana abscesser utesluter inte heller förekomst av den interna formen och behandlingsmetoden har därmed begränsad effekt (Williamson, 2001).

Vaccin

Olika sorters vaccin har utvecklats sedan 1980-talet med mål att förebygga infektion i besättningar. Däribland vaccin baserade på hela formalin-avdödade celler från *C. pseudotuberculosis*, PLD-toxinbaserade vaccin samt levande attenuerade vaccin. Trots detta saknas idag fortfarande ett fullgott vaccin med långvarigt skydd för getbesättningar globalt, vilket försämrar resultaten för pågående kontrollprogram (Osman *et al.*, 2018). Hos Glanvac, ett toxinbaserat vaccin, har ett mycket varierande skydd på 25–90 % rapporterats (Windsor, 2011). De vaccin som finns medför även en del biverkningar och kan inte skilja mellan infekterade och vaccinerade individer, vilket kan dölja infekterade individer om de vaccineras och då undertrycks att utveckla kliniska abscesser. Kommersiella vaccin är dessutom kostsamma eftersom de bör administreras årligen. Nyligen har ett vaccin framställt från ett protein hos *C. pseudotuberculosis*, så kallat rCP40, testats på möss och experimentellt genererat ett skydd på 100 %. I framtiden är målet att vacciner som ger fullgott skydd utan biverkningar, i kombination med en tidig och korrekt diagnostik ska kunna leda till effektivare kontrollprogram (Droppa-Almeida *et al.*, 2016)

Kaprin artrit encefalit (CAE)

Kaprin artrit encefalit (CAE) är en kronisk, progressiv virussjukdom hos get som förekommer över hela världen. Sjukdomen orsakar främst inflammation i hjärna och leder, men även organ såsom lungor, juver, njurar och lymfknotor kan vara involverade. Längre fram i sjukdomsförloppet är avmagring vanligt förekommande (Smith & Sherman, 2009). CAE är en anmälningspliktig sjukdom i Sverige, vilket innebär att veterinärer är skyldiga att anmäla konstaterad smitta till Jordbruksverket och Länsstyrelsen (Jordbruksverket, 2013).

Liksom böldsjuka är CAE en ekonomiskt kostsam sjukdom på grund av dess negativa påverkan på produktionen. I huvudsak är det den sänkta mjölkproduktionen och försämrade kvaliteten på mjölken som leder till förluster. Även effekter såsom lägre födelsevikt och sämre tillväxt hos killingar, samt ökad dödlighet, har iakttagits (Peterhans *et al.*, 2004).

Etiologi

Sjukdomen orsakas av CAE-virus (*Caprine arthritis encephalitis virus*), som är ett enkelsträngat RNA-virus inom familjen *Retroviridae*, genus *Lentivirus*. CAE-virus (CAEV)

upptäcktes i USA på 1970-talet, efter att ha isolerats från killingar med leukoencefalomyelit. Efter vidare studier kunde konstateras att viruset orsakar inflammation i flertalet organ, där encefalit och artrit är de mest framträdande, vilka också har gett namn åt sjukdomen (Clements & Zink, 1996).

Lentivirus är ett genus av retrovirus, där flera välstuderade virus ingår, såsom HIV-1 och -2 (*Human immunodeficiency virus 1 och 2*) hos människa, SIV (*Simian immunodeficiency virus*) hos primater, FIV (*Feline immunodeficiency virus*) hos katt, EIAV (*Equine infectious anemia virus*) hos häst, VMV (*Visna-maedi virus*) hos får och CAEV hos get. Gemensamt för lentivirus är bland annat den långa inkubationstiden, förmågan att orsaka sjukdom i många olika organ och den i slutändan dödliga utgången för värdjuret (Clements & Zink, 1996). De är höljeförsedda virus som är känsliga för höga temperaturer, formaldehyder och detergenter (Smith & Sherman, 2009). Lentivirus indelas i två olika grupper beroende på deras huvudsakliga målcell för virusreplikation, där CAEV tillsammans med EIAV och VMV enbart replikerar i monocytter/makrofager medan HIV, SIV och FIV även replikerar i lymfocyter (Clements & Zink, 1996).

CAEV går tillsammans med VMV under benämningen SRLV (small ruminant lentiviruses). De är kategoriserade som två olika virus men har mycket liknande egenskaper. Från början ansågs de vara starkt bundna till sina specifika värdjur, men senare studier har visat att genetisk rekombination förekommer *in vivo* inom SRLV, vilket innebär att getter kan infekteras av båda dessa virus. Upptäckten är viktig för att bidra till effektivare kontrollprogram med den nyvunna vetenskapen om potentiell smittrisk mellan får och getter (Pisoni *et al.*, 2007).

Virionen

Virionen som bygger upp CAEV består innerst av virusets genom, enkelsträngat RNA. En nukleokapsid omsluter genomet och dess nödvändiga enzymer. Utanför nukleokapsiden finns en kapsid, en matrix och ytterst ett hölje. Virusgenomet består av tre viktiga gener: *gag*, *pol* och *env*. *Gag* kodar för nukleokapsiden, kapsiden och matrix, *pol* kodar för enzymerna i nukleokapsiden, medan *env* kodar för proteinerna som bygger upp höljet (Minguijón *et al.*, 2015).

Tack vare ett enzym i nukleokapsiden, så kallat omvänt transkriptas (*reverse transcriptase*), kan retrovirus transkribera sitt virala RNA till dubbelsträngat DNA. Det tenderar att uppstå felaktigheter när viruset ska transkriberas, vilket gör att det ofta sker mutationer i virusgenomet. Mutationerna, tillsammans med den genetiska rekombination som kan ske mellan olika lentivirus ger viruset en bred genetisk variation (Minguijón *et al.*, 2015). Denna variation är en av virusets strategier för att undvika att bli upptäckt av värdjurets immunförsvar (Clements & Zink, 1996).

Patogenes

Vid infektion transporteras virioner till blodbanan, där de med hjälp av glykoproteiner i höljet kan binda till receptorer på monocyternas cellmembran. Virus-höljet smälter sedan samman med cellmembranet genom en konformationsförändring i glykoproteinet, varpå virionen kan transporteras in i cellen. I monocytens cellkärna sker transkriptionen från viralt RNA till proviralt DNA. Detta provirus kan sedan integreras och replikeras i värdcellens genom, eller ligga latent utan att uttryckas. Det vanligaste är dock att replikation sker de första veckorna

efter den initiala infektionen. Virusreplikation sker framförallt i lymfoida organ såsom lymfknutor, benmärg och mjälte, vilket medför en effektiv spridning i hela värdjuret (Clements & Zink, 1996).

Virusets förmåga att ligga latent gör det till ett så kallat långsamt virus, där inkubationstiden är månader till år. Latent infektion är ytterligare en strategi för CAEV att undvika att bekämpas av värdens immunförsvar (Clements & Zink, 1996).

Mellan individer smittar viruset främst vertikalt från get till killing via råmjölken. Horisontell smittöverföring via aerosol är också av betydelse, eftersom viruset ofta finns i höga koncentrationer i luftvägarna. Intrauterin överföring har studerats men bedöms vara av liten betydelse. Däremot kan en blodkontaminerad placenta utgöra en risk för killingen efter födseln. Även indirekt smittöverföring via omgivning, personal och verktyg förekommer (Peterhans *et al.*, 2004).

Både det medfödda och förvärvade immunförsvaret aktiveras hos ett värdjur vid virusinfektion, där det senare ger upphov till antikroppsproduktion (Stonos *et al.*, 2014). Killingar som föds av en smittad moder har maternala antikroppar vid födseln, som normalt försvinner vid 2–3 månaders ålder. Inte förrän efter 6–12 månaders ålder har individen bildat egna antikroppar och sedermera serokonverterat, om den utsatts för infektion (Ramírez *et al.*, 2013).

Klinisk bild

Det finns fem kliniska former av CAE beskrivna: Artrit, leukoencefalomyelit, interstitiell pneumoni, interstitiell mastit och progressiv avmagring. Avmagring kan uppträda ospecifikt och enskilt, men ses vanligen i kombination med någon av de övriga formerna. Det är även vanligt med lymfknuteförstoring oavsett form. Kliniska symtom utvecklas sällan hos fler än ett fåtal av de infekterade getterna i besättningen. Hos get är leden det vanligaste målorganet, vilket gör att artrit är den vanligaste formen hos detta djurslag (Smith & Sherman, 2009).

Artrit

Klinisk manifestation i leder ses främst hos vuxna getter över ett års ålder. Vanligen är det första symtomet en akut svullnad i området, men leden kan även förefalla normal och utan smärta. Stel gång, sänkt aktivitet och förändrat resningsbeteende kan ofta ses i tidigt stadium om minskad rörlighet uppstår i leden. Alla leder associerade till extremiteterna kan drabbas, men den mest frekvent affekterade leden är karpus, därefter has-, knä- och kotled. Svullnaden i karpus är främst lokaliserad till karpalbursan, varför den tydligast framträder på den kraniala sidan (Smith & Sherman, 2009).

Ledsvullnad kan vara intermittent under längre tid, men så småningom uppstår smärta till följd av kronisk inflammation i leden. Stödjevävnad mineraliserar och ledkapseln blir förtjockad. I slutstadiet av sjukdomen sker en sammanväxning av ledytorna, så kallad ankylos. Följden för karpus blir att geten ”går på knäna” istället för klövarna. Avmagring och dålig pälskvalitet är vanliga fynd hos getter med långt gången artrit (Smith & Sherman, 2009).

Encefalit

Den neurologiska formen ses främst hos killingar som är 1–6 månader gamla. Svaghet i bakbenen som successivt utvecklas till paralytisk är den vanligaste kliniska bilden. Killingarna får en vinglig gång, nedsatt proprioception och svårt att resa sig. Gott allmäntillstånd, normal kroppstemperatur och bibehållen aptit är vanligt i början av sjukdomsförloppet, men påverkan på dessa parametrar förekommer i senare stadier. Utöver bakkens- eller tetraparalytisk har andra neurologiska symtom rapporterats, däribland tortikollis, head tilt, nystagmus, facialispares, cirkelgång och opisthotonus (star-gazing). Djuret dör oftast inom ett par veckor (Smith & Sherman, 2009).

Vid obduktion ses leukoencefalomyelit, en inflammation i hjärnans och ryggmärgens vita substans. Inflammationen kan i vissa fall även komma att involvera hjärnhinnorna och grå substans. Mikroskopiskt ses perivaskulära ansamlingar av mononukleära immunförsvarsceller (lymfocyter, monocyter/makrofager och plasmaceller) i området, i kombination med omfattande myelinskador. Cerebrospinalvätskan uppvisar ökat totalprotein och leukocyter (Smith & Sherman, 2009).

Pneumoni

Infektion i lungorna kan drabba killingar eller vuxna getter och leder i regel till utveckling av interstitiell pneumoni. Inflammationen karakteriseras av förstörade mediastinallymfknutor, förtjockning av intraalveolära septa, cellinfiltration av mononukleära immunförsvarsceller och emfysem. Kliniska sjukdomstecken som kan uppstå är nedsatt prestation, dyspné och hosta (Smith & Sherman, 2009).

Mastit

Juvinflammation associerad med CAEV-infektion kallas ibland för ”hard udder”, då geten uppträder med ett nästintill stenhårt juver. Vid kraftig inflammation är det ofta omöjligt att mjölka geten. Juverlymfknutorna förstöras och celltalet stiger (Smith & Sherman, 2009). Vid histologi kan en förtjockning av interstitiet och infiltrat av lymfocyter observeras (Robinson & Ellis, 1986).

Diagnostik

Diagnosen CAE bör ställas utifrån anamnes, klinisk bild, positivt diagnostiskt test och patologiska fynd (Smith & Sherman, 2009). Idag finns flera olika känsliga diagnostiska tester på marknaden för detektion av virus eller antikroppar. Vanligast är serologi, som ibland kompletteras med direkta tester (Minguijón *et al.*, 2015).

Serologi

ELISA är den serologiska metod som används i störst utsträckning. Metoden använder antingen ett rekombinant protein i kombination med en peptid från viruset, alternativt hela virusantigenet, för att detektera antikroppar hos den testade individen. En svårighet med ELISA är att lyckas identifiera de individer som infekterats men inte hunnit serokonvertera, samt de unga individer som förbrukat sina maternala antikroppar men ännu inte serokonverterat (Ramírez *et al.*, 2013). ELISA har använts i flertalet kontrollprogram med goda resultat och har generellt den högsta sensitiviteten av de analysmetoder som används idag, bortsett från nämnda grupper.

En ytterligare fördel med ELISA är att metoden uppvisar goda resultat även på mjölk, vilket kan möjliggöra lägre kostnader för övervakning (Minguijón *et al.*, 2015).

Direkta tester

AGID (agargel-immunodiffusion) är en metod för detektion av virusantigen. Den går ut på att okulärt bedöma precipitat från virusproteiner, vilket innebär att resultatbedömningen är subjektiv. AGID har hög specificitet men är mindre känslig än ELISA vid analys av CAEV. Idag används därför AGID främst i syfte att verifiera prover som analyserats med ELISA, för att minska risken för falskt positiva individer (Minguijón *et al.*, 2015).

PCR (polymerase chain reaction) använder primers för att amplifiera virusets nukleinsyror och är den vanligaste molekylära metoden för att detektera virusantigen vid SRLV-infektion. Vid jämförelse med ELISA uppvisar PCR en stor fördel i att kunna identifiera viruspositiva individer som tidigare testat negativt för antikroppar vid serologi (Ramírez *et al.*, 2013). Nackdelen med PCR är att sensitivitet och specificitet kommer att variera eftersom viruset hela tiden förändras efter sina förutsättningar hos värden och omgivningen (Minguijón *et al.*, 2015). Målsättningen är att i framtiden kunna skapa primers som har ett så brett spektrum att PCR som ensam analysmetod kan vara en komplett analysmetod för CAEV. Idag rekommenderas dock PCR i kombination med ELISA för att uppnå optimala analysresultat (Ramírez *et al.*, 2013).

Behandling

Det finns idag ingen behandling och inte heller något tillgängligt vaccin mot CAE (Stonos *et al.*, 2014). Understödjande behandling i form av smärtstillande farmaka (NSAID), klövvård samt lättillgängligt foder och vatten av god kvalitet kan fördröja utvecklingen. Avlivning av djurskyddsskäl måste dock ske när djuret lider av sjukdomen (Smith & Sherman, 2009).

Förebyggande och kontroll av böldsjuka och CAE

Det faktum att böldsjuka och CAE är sjukdomar som saknar en effektiv behandlingsmetod och ett fullgott vaccin, gör att förebyggande åtgärder är mycket viktiga för att undvika smittöverföring och uppnå kontroll hos dem båda (Stonos *et al.*, 2014; Osman *et al.*, 2018). Då sjukdomarna har en liknande smittöverföring mellan individer, kan förebyggande åtgärder vidtas på nästintill samma sätt.

Inköp av djur bör endast ske från seronegativa besättningar för att undvika införande av smitta. För CAE rekommenderas provtagning innan inköp, och varje land bör ha ett nationellt referenslaboratorium dit prover kan skickas för analys (Reina *et al.*, 2009). Djur som köps in från besättning med okänd böldsjukestatus bör hållas i karantän i separat byggnad innan de blir en del av flocken och sedan undersökas regelbundet för kliniska bölder första året. Då böldsjuka och/eller CAE konstaterats i en besättning rekommenderas strikt uppdelning mellan friska och sjuka individer, där grupperna hanteras helt separat och utslaktning av smittade individer sker snarast (Williamson, 2001; Smith & Sherman, 2009). I fall med stora utbrott är ofta utslaktning och sanering av hela besättningen det mest kostnadseffektiva alternativet på längre sikt (Nagel-Alne, 2015).

En annan åtgärd som påvisat god effekt vid sanering i besättningar är uppfödning av killingar på pastöriserad mjölk helt avskilt från den smittade ursprungsbesättningen. Killingen tas ifrån sin moder direkt efter födseln, så kallad snappning (TINE Rådgivning & Helsetjensten for geit, 2016), för att förhindra att hon smittar sin avkomma via råmjölken (Williamson, 2001; Reina *et al.*, 2009). I kombination med utslaktning av sjuka individer har detta förhållningssätt påvisat goda resultat, med hänvisning till Norges utförda kontrollprogram som friförklarar både böldsjuka och CAE från samtliga deltagande mjölkgetbesättningar (TINE Rådgivning & Helsetjensten for geit, 2016).

För att förhindra smittspridning inom en besättning kan åtgärder som minskar risken för skador på huden vidtas. Detta gäller främst böldsjuka som i huvudsak smittar via sådana skador. Åtgärderna kan innefatta exempelvis bekämpning av ektoparasiter och avlägsnande av vassa föremål och taggråd. Vid kirurgiska ingrepp såsom kastrationer, avhorning och chipmärkning ska ett så sterilt arbetssätt som möjligt användas för att undvika iatrogen smittöverföring (Williamson, 2001). Eftersom böldsjuka är en zoonos rekommenderas försiktighetsåtgärder vid hantering av djur i besättning med misstänkt smitta. Exempel kan vara att använda plasthandskar och att upprätthålla god handhygien (Smith & Sherman, 2009).

Böldsjuka och CAE i Sverige

I Sverige saknas idag siffror på i vilken omfattning sjukdomarna förekommer i getbesättningar. Det svenska rådgivningsföretaget Gård- & Djurhälsan (tidigare Svenska Djurhälsovården) bedömer att CAE kan förekomma på upp till 15 % av Sveriges otestade getbesättningar (Gård- & Djurhälsan, 2018b). Ett flertal indexfall anmäls årligen till Jordbruksverket, men troligtvis är mörkertalet stort. För böldsjuka finns inga prevalensstudier genomförda på svenska besättningar och eftersom sjukdomen inte är anmälningspliktig saknas även siffror hos Jordbruksverket (Lindström, Z., Jordbruksverket, Enheten för internationella frågor och djurhälsopersonal, pers. medd., 2018-11-16).

CAE-programmet

Gård- & Djurhälsan startade år 1993 ett kontrollprogram för maedi-visna hos får i Sverige. Denna kontroll utökades år 1999 till att även omfatta CAE hos get. Inom CAE-programmet finns fyra kategorier som innebär fri status: C1, C2, C3 och CAE-fri. Det som skiljer dessa kategorier åt är antalet påföljande blodprover som tagits där besättningen varit fri från smitta enligt bestämda provtagningsintervall (Gård- & Djurhälsan, 2018b).

De första åren var kostnaderna för provtagning kraftigt subventionerade för anslutna besättningar. Idag ges fortfarande bidrag med anslag från Jordbruksverket, men subventioneringen är reducerad. Förändringen har resulterat i att en del besättningar har avstått från att fullfölja kontrollprogrammet och uppnå CAE-fri status. Under hösten 2018 var 257 getbesättningar anslutna till Gård- & Djurhälsans CAE-program. Det är en ökning sedan slutet på 2017 då 240 besättningar var anslutna, samt 2016 då motsvarande siffra var 200 besättningar (Gård- & Djurhälsan, 2018a; b). Samtidigt är detta en låg siffra relaterat till de ca 3 800 registrerade djurhållare med djurslag get som Jordbruksverket redovisade 2017 (Kindström, M., Jordbruksverket, Djurregisterenheten pers. medd., 2018-11-15). Eftersom en stor del av Sveriges besättningar består av enstaka sällskapsgetter kommer det dock aldrig bli aktuellt att

få samtliga djurhållare anslutna, men faktum kvarstår att det fortfarande finns många getbesättningar med okänd CAE-status. Under 2017 upptäcktes fem smittade getbesättningar inom programmet och dessa har följts upp med sanering (Gård- & Djurhälsan, 2018b). För besättningar som har uppnått fri status kan problem uppstå vid rekrytering av livdjur. Eftersom de begränsas till att enbart kunna köpa djur från andra fria besättningar ökar risken för inavel (Gård- & Djurhälsan, 2018a).

Påverkan på svensk getproduktion

Som tidigare nämnts är både böldsjuka och CAE ekonomiskt kostsamma sjukdomar (Smith & Sherman, 2009). Sänkt kvantitet och kvalitet på mjölken i kombination med försämrad tillväxt och ökad dödlighet anses vara huvudorsakerna (Peterhans *et al.*, 2004; Osman *et al.*, 2018). På grund av det okända läget för böldsjuka och CAE i Sverige idag är det omöjligt att uttala sig om storleken på dessa kostnader.

Sänkt mjölkproduktion

Det är konstaterat att sjukdomarna på sikt sänker mjölkproduktionen. Den mest uppenbara orsaken till detta är nog det faktum att både *C. pseudotuberculosis* och CAEV kan orsaka mastit hos värddjuret. Både klinisk och subklinisk mastit sänker mjölkproduktionen på grund av skador i juvret (Smith & Sherman, 2009). Det som kanske har ännu större betydelse är sjukdomarnas förmåga att hämma immunförsvaret, genom manipulation av framförallt makrofager. Lokalt i juvret gör detta att geten blir mer mottaglig för vanligare mastitpatogener, exempelvis stafylokocker (Minguijón *et al.*, 2015; Nabih *et al.*, 2018; Osman *et al.*, 2018). En studie från 2016 visade att mjölkproduktionen hos en get kan minska med så mycket som 5,7 % vid bakteriellt orsakad subklinisk mastit (Gelasakis *et al.*, 2016). Samtidigt hämmas även det allmänna immunförsvaret, vilket gör att geten i större utsträckning drabbas av andra infektioner. När geten väl utvecklat kliniska symtom till följd av sin böldsjuka eller CAE, kommer avmagringen och det nedsatta allmäntillståndet att försämma immunförsvaret ännu mer, vilket således kommer att sänka mjölkproduktionen ytterligare (Smith & Sherman, 2009).

Förhöjda celltal

Den vanligaste parametern för att bedöma mjölkens kvalitet är att beräkna antal celler i mjölken. Celltalet har betydelse för mjölkens användbarhet, då ett förhöjt celltal försämrar mejeriprocessen och därmed även kvaliteten på slutprodukten. I getmjölk utgörs ca 70 % av celltalet av neutrofiler och andra granulocytära immunförsvarsceller. Övriga delar består av döda epitelceller och cellrester från sekretoriska celler i juvret. Getmjölk innehåller naturligt ett högre antal celler jämfört med får- och komjolk. Orsaken är bland annat att geten har en så kallad apokrin mjölksekretion, jämfört med nötkreatur och får som har en merokrin sekretion. Apokrin mjölksekretion medför att cellrester normalt beblandas med mjölken vid frisättning, vilket således leder till ett högre celltal (Jiménez-Granado *et al.*, 2014).

Det finns många infektiösa faktorer som förhöjer celltalet, där bakteriell mastit är den i särklass vanligaste orsaken. Det är klarlagt att individer som är seropositiva för CAEV uppnår ett högre celltal vid intramammär infektion än seronegativa individer. Vidare finns icke-infektiösa faktorer som påverkar, där exempelvis laktationsnummer, mjölkkningsrutiner, foder, avel och stress kan nämnas. Tider runt brunst och betäckning orsakar stress i gruppen och detta medför

hos getter en tydlig ökning av celltalet i tanken. Stress sänker även immunförsvaret hos getterna vilket ökar risken för intramammär infektion och indirekt ett högre celltal (Jiménez-Granado *et al.*, 2014).

Sänkt tillväxt

Lägre födelsevikt och försämrade tillväxt kan ses hos killingar som föds upp i en besättning infekterad med böldsjuka eller CAE (Smith & Sherman, 2009). CAE kan orsaka förkortad dräktighetsperiod och avmagring hos moderdjuret, vilket resulterar i lägre födelsevikt hos avkomman. På samma sätt kan en reducerad mängd mjölk med sämre näringsinnehåll från ett CAEV-positivt moderdjur leda till att avkomman tillväxer sämre. Konsekvensen blir en försämrade produktivitet i nästkommande generation (Greenwood, 1995).

Ökad dödlighet

CAE har orsakat dödlighet på uppemot 20–30 % vid introduktion i naiva besättningar, men siffran är betydligt lägre i endemiska områden. Trots att en hel flock är infekterad uppgår dödligheten sällan till 5 % om året (The Center for Food Security and Public Health, 2015). Det är även sällsynt att böldsjuka orsakar plötslig död, i synnerhet vid den externa formen. Därför är det snarare för tidig utslaktning än akuta dödsfall som föranleder en ökad dödlighet. Eftersom det saknas effektiv behandling mot såväl böldsjuka som CAE kommer infekterade djur sannolikt att slaktas i förtid på grund av kliniska symtom eller försämrade produktions-siffror (Peterhans *et al.*, 2004). Slaktkroppar tillhörande djur som utvecklade kliniska symtom till följd av sjukdom kommer även att kasseras i högre grad på slakteriet, vilket leder till ytterligare ekonomiska förluster (Smith & Sherman, 2009).

MATERIAL OCH METODER

Studiedesign och provtagning

I studien deltog 10 mjölkproducerande getbesättningar belägna i Västerbotten, Ångermanland, Jämtland, Gästrikland, Södermanland och Östergötland. Besättningarna valdes ut med hjälp av kontaktlistor från tidigare getstudier vid SLU, via sökning på getgårdarnas hemsidor eller via sociala medier. De kontaktades och tillfrågades via telefon och deltagandet var frivilligt. Inom varje besättning deltog minst 20 lakterande getter som provtogs på helblod och mjölk vid samma tillfälle. Antalet valdes utifrån hypotesen att det var färre än 100 mjölkande getter i varje besättning och att mer än 17 provtagna djur skulle vara tillräckligt för att upptäcka sjukdom, om prevalensen i besättningen var ca 15 % (Cannon & Roe, 1982). Vid urval av djur prioriterades en stor spridning i åldrar mellan individerna. Med varje provtaget djur följde en remiss med information om ID-nummer, ålder, ras och provtagningsmaterial.

Blodprov togs från jugularvenen och mjölkprov togs från ena juverdelen, den som bedömdes mest lättåtkomlig. Från varje besättning samlades ett tankmjölkprov från tank eller spann som innehöll minst en hel mjölkning. Provet togs direkt ur tanken med engångspipett och plasthandskar, efter att automatisk omrörning varit på i minst 10 minuter och sedan stängts av. I det fall provet togs ur en spann tillämpades noggrann manuell omrörning innan provet togs på samma sätt. Målet var att samla sammanlagt 200 serum- och individmjölkprover och 10 tankmjölkprover. Minst 20 slumpvis valda getter per besättning palperades även för förekomst av bölder i området för yttre regionala lymfknotor (*In submandibularis*, *In parotis*, *In subiliacus* och *In popliteus*). De djur som palperades behövde inte vara samma djur som provtagits. Om kliniska bölder påvisats i besättningen vid besöket markerades ”Ja” i remissen, annars markerades ”Nej”.

Djurägaren fyllde vid besöket i en gårdsremiss med information om besättningen gällande antal lakterande getter, CAE-status, senaste inköp av djur och rutiner för karantän. Antal lakterande getter definierades som det antal djur som mjölkades vid tiden för besöket. CAE-status fylldes i utifrån Gård- & Djurhälsans kontrollprogram och avsåg att urskilja vilka besättningar som uppnått fri status enligt programmets kriterier (Gård- & Djurhälsan, 2018b). Senaste inköp av djur definierades som det årtal då killing, get eller bock kommit utifrån och släppts in i besättningen. Rutiner för karantän bedömdes utifrån Statens veterinärmedicinska anstalts (SVA:s) rekommendationer för smittskydd och definierades som ”Ja” om dessa tillämpades helt och ”Nej” om de tillämpades delvis eller inte alls (Statens veterinärmedicinska anstalt, 2018).

Provhantering och analys

Blodproverna centrifugerades i sina serumrör i 3 000 varv/min i 10 min, varpå serumet sparades och frystes i nya rör i -20°C fram till analys. Individmjölkproverna frystes direkt i rör utan tillsats tillsammans med serumrören. Tankmjölkproverna frystes på samma sätt som individmjölkproverna efter att en andel skickats konserverat i bronopol för direktanalys av mjölkens celltal vid SVA.

Celltalet analyserades med DeLaval cellräknare (DCC, DeLaval International AB, Tumba, Sverige), ett optiskt instrument som mäter antalet somatiska cellkärnor i mjölken. Provet blandas med ett reagensmedel, vilket skapar fluorescens i cellkärnorna då de utsätts för ljus. Antalet celler kan då beräknas och anges per μl (Berry & Broughan, 2007).

ELISA

Samtliga mjölk- och serumprover analyserades för IgG-antikroppar mot böldsjuka och CAE med ELISA. För böldsjuka användes ELITEST CLA och för CAE användes ELITEST MVV/CAEV, båda från HYPHEN BioMed (Neville sur Oise, Frankrike) och samma sorts kit som användes i det norska projektet ”Friskare geiter” (Nagel-Alne *et al.*, 2015). Analyserna utfördes enligt tillverkarens anvisningar (HYPHEN BioMed, 2007, 2008). För böldsjuka användes en spädning på 1:20 för individmjölkprover och 1:5 för tankmjölk. För CAE användes 1:50 på individmjölk och 1:5 på tankmjölk. Dessa spädningar användes enligt rekommendation från norska TINE Mastittlaboratorium i Molde, som validerat ELITEST CLA och ELITEST MVV/CAEV för antikropsdetektion i tank- och individmjölk i samband med det norska projektet (Nagel-Alne *et al.*, 2015).

Vid analysen uppmättes absorbansen vid två olika våglängder (450 nm och 620 nm för böldsjuka, respektive 450 nm och 595 nm för CAE). Differensen mellan dessa beräknades för att ta hänsyn till bakgrundsabsorbansen och således ge den justerade absorbansen. Ett cut off-värde beräknades utifrån positiva och negativa kontroller för varje körning. Den justerade absorbansen jämfördes med cut off-värdet och om absorbansen var större än cut off-värdet klassificerades individen eller besättningen som positiv, annars negativ (HYPHEN BioMed, 2007, 2008)

För böldsjuka angav tillverkaren i manualen ett förväntat cut off-värde på 0,5 för positiva individer. Det angavs också att en absorbans i intervallet 0,2–0,5 bör hamna i en så kallad gråzon. I denna gråzon rekommenderade tillverkaren att proverna bör analyseras om i duplikat. Det fanns således två olika cut off för klassificering av en positiv individ, varför resultaten som presenteras för böldsjuka antingen angivits enligt beräknat värde (unikt cut off för varje körning) eller förväntat värde (cut off 0,5). De individer vars absorbans låg inom intervallet 0,2–0,5 klassades som negativa vid användning av förväntat värde (HYPHEN BioMed, 2007).

Statistiska analyser

Rådata sammanställdes, varpå prevalens och överensstämmelse beräknades med hjälp av Microsoft Excel. Ett konfidensintervall på 95 % beräknades med Wilson-metoden och presenteras inom parentes efter prevalenssiffrorna i resultatavsnittet. Konfidensintervall och Cohens kappa (κ) beräknades med EpiTools epidemiological calculators (Ausvet, Canberra, Australien).

RESULTAT

Av de 214 getter som provtogs från 10 besättningar var 83 getter inom åldersgruppen 1–3 år och resterande 131 getter 4–11 år. Provtagna djur var av svensk lantras, med enstaka inslag av jämtget. Eftersom en get provtogs enbart på blod och en annan get enbart på individmjölk i besättning nummer 2 (se tabell 1), består provmaterialet av 213 serumprover och 213 individmjölkprover. Vid studier av överensstämmelsen mellan serum och individmjölk är dessa två individer exkluderade (212 getter ingick i dessa beräkningar).

Information från gårdsremissen och analysresultat för tankmjölken ses sammanställt i tabell 1. Kliniska bölder påvisades vid palpation i 40 % av besättningarna. Fyra besättningar deltog inte i CAE-programmet och hade därav okänd CAE-status. Övriga sex besättningar var med i CAE-programmet och har i det uppnått fri status. Inköp av djur hade skett i samtliga besättningar inom de senaste tre åren (2015–2018). Ingen besättning tillämpade fullständig karantän enligt SVA:s rekommendationer för smittskydd vid inköp av nya getter (Statens veterinärmedicinska anstalt, 2018).

Tabell 1. Celltal (antal celler/ μ L), absorbansvärden för böldsjuka och CAE i tankmjölk vid beräknat cut off-värde, samt förekomst av kliniska bölder och CAE-status för de tio getbesättningar som deltog i studien

Besättning		Böldsjuka			CAE		
Nr	Antal lakterande getter	Antal provtagna getter	Antal celler / μ L	Kliniska bölder	Absorbans	CAE-status	Absorbans
1	87	20	189	Nej	0,256	C3	0,114
2	55	22	428	Nej	0,254	C3	0,083
3	140	23	304	Ja	1,157	CAE-fri	0,108
4	75	22	951	Ja	1,527	okänd	0,151
5	89	22	881	Nej	0,33	C3	0,241
6	67	21	475	Nej	0,329	C3	0,167
7	42	21	341	Nej	0,318	C3	0,204
8	53	21	1026	Ja	0,225	okänd	2,282
9	165	21	768	Ja	0,228	okänd	0,983
10	65	21	1025	Nej	0,389	okänd	2,423
	Medel-antal	Medel-antal	Medel-antal		Cut off-värde		Cut off-värde
	83,8	21,4	639		0,236		0,186

Inget tydligt samband kunde ses mellan celltal och absorbansvärden för böldsjuka respektive CAE. Däremot kan nämnas att de två besättningar som hade högst celltal även hade högst absorbansvärden för CAE. Något sådant samband för böldsjuka gick inte att se, inte heller mellan celltal och förekomst av kliniska bölder.

Prevalens

Böldsjuka

Andelen positiva tankmjölkprover var 80 % (49,0–94,3 %) enligt beräknat cut off-värde (0,236). Vid användning av tillverkarens förväntade cut off-värde för positiva individer (0,5) var andelen positiva tankmjölkprover endast 20 % (5,7–51,0 %). I tabell 1 kan absorbansvärden mellan besättningarna jämföras.

I tabell 2 ses den beräknade prevalensen inom varje enskild besättning, inklusive medelprevalens. Av de åtta besättningar som hade positiv tankmjölk enligt beräknat cut off-värde var det endast besättning nr 3 och 4 som hade fler än två seropositiva individer, det var samma två besättningar som enligt det förväntade cut off-värdet hade positiv tankmjölk. Övriga besättningar hade 0–2 seropositiva individer.

Tabell 2. Prevalens (%) för böldsjuka inom varje besättning, inklusive medelprevalens (%), för serum respektive individmjölk, vid beräknat och förväntat cut off-värde för de tio getbesättningar som deltog i studien

Besättning	Serum		Individmjölk	
	Beräknat värde	Förväntat värde	Beräknat värde	Förväntat värde
1	5,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
2	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
3	69,6 %	52,2 %	78,3 %	60,9 %
4	86,4 %	54,5 %	90,9 %	68,2 %
5	0,0 %	0,0 %	4,5 %	0,0 %
6	9,5 %	9,5 %	9,5 %	0,0 %
7	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %
8	0,0 %	0,0 %	4,8 %	0,0 %
9	4,8 %	4,8 %	4,8 %	0,0 %
10	9,5 %	9,5 %	19,0 %	0,0 %
Medel	18,5 %	13,1 %	21,2 %	12,9 %

Tabell 3. Prevalens (%) för böldsjuka på individnivå i serum och mjölk vid beräknat respektive förväntat cut off-värde i två olika åldersgrupper för de 213 serum- och 213 mjölkprover som ingick i studien. Ett konfidensintervall på 95 % presenteras inom parentes efter prevalensen

Åldersgrupp	Serum		Individmjölk	
	Beräknat värde	Förväntat värde	Beräknat värde	Förväntat värde
1–3 år	13,3 (7,6–22,2) %	6,0 (2,6–13,3) %	14,5 (8,5–23,6) %	8,4 (4,2–16,4) %
> 3 år	22,9 (16,5–30,8) %	18,3 (12,6–25,8) %	27,5 (20,6–35,7) %	16,8 (11,4–24,1) %

Prevalensen på individnivå var 19,3 % (14,5–25,1 %) för serum och 22,1 % (17,0–28,1 %) för individmjölk. Vid användning av det förväntade, högre cut off-värdet (0,5) var istället

prevalensen 13,6 % (9,7–18,9 %) för både serum och individmjölk. Tabell 3 visar prevalensen på individnivå för de två olika åldersgrupperna, med beräknat och förväntat cut off-värde.

CAE

Andelen positiva tankmjölkprover var 50 % (23,7–76,3 %) enligt cut off-värde (0,186). Två av dessa fem besättningar hade C3-status i CAE-programmet (nr 5 och 7). Se tabell 1 för jämförelse av absorbansvärden. För de fyra besättningarna med okänd CAE-status var andelen positiva tankmjölkprover 75 % (30,1–95,4 %).

I tabell 4 ses en översikt över prevalensen inom besättningarna. Av fem besättningar med positiv tankmjölk var det endast två besättningar (nr 8 och 10) som hade fler än två positiva individer, resterande tre hade 0–2 positiva individer. En get var seropositiv i en C3-besättning (nr 5), detta prov analyserades om med ELISA på SVA med negativt resultat (IDEXX CAEV/MVV Total Ab Test, Hoofddorp, Nederländerna).

Tabell 4. Prevalens (%) för CAE inom varje besättning, inklusive medelprevalens (%), för serum respektive individmjölk för de tio getbesättningar som deltog i studien

Besättning	Serum	Individmjölk
1	0,0 %	0,0 %
2	0,0 %	0,0 %
3	0,0 %	0,0 %
4	0,0 %	0,0 %
5	4,6 %*	0,0 %
6	0,0 %	0,0 %
7	0,0 %	0,0 %
8	71,4 %	61,9 %
9	9,5 %	9,5 %
10	61,9 %	61,9 %
Medel	14,7 %	13,3 %

* Serumprovet för den här geten analyserades om på SVA med negativt resultat

Tabell 5. Prevalens (%) för CAE på individnivå i serum och mjölk i två olika åldersgrupper för de 213 serum- och 213 mjölkprover som ingick i studien. Ett konfidensintervall på 95 % presenteras inom parentes efter prevalensen

Åldersgrupp	Serum	Individmjölk
1–3 år	6 (2,6–13,3) %	4,8 (1,9–11,8) %
> 3 år	19,9 (13,9–27,5) %	18,3 (12,6–25,8) %

Totalt sett var 14,1 % (10,1–19,4 %) av getterna positiva i serum och 13,2 % (9,3–18,3 %) positiva i individmjölk (213 getter). Tabell 5 visar prevalensen på individnivå för de två olika åldersgrupperna.

Överensstämmelse mellan serum och individmjölk

Böldsjuka

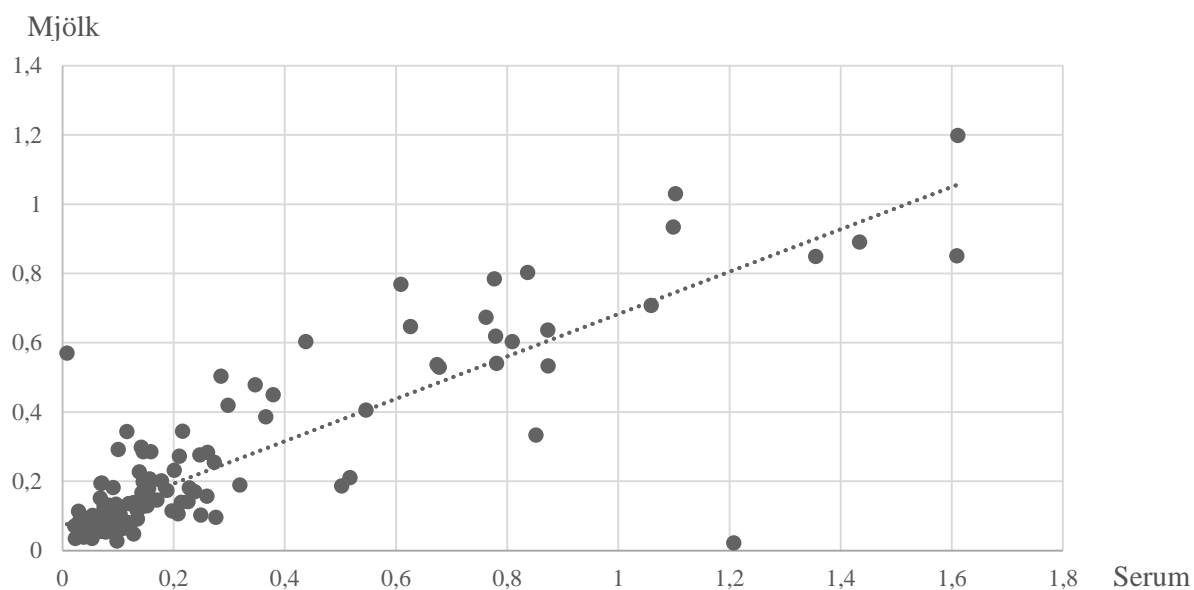
I tabell 6 och 7 ses överensstämmelsen mellan serum och individmjölk vid beräknat respektive förväntat cut off-värde. Sensitiviteten för individmjölk var 87,8 % medan specificiteten var 93 %, vid beräknat cut off-värde och antagandet att serumanalysen gav det sanna värdet. Motsvarande sensitivitet och specificitet vid användning av det högre, förväntade cut off-värdet var 79,3 % respektive 96,7 %. Den totala överensstämmelsen var 92 % ($\kappa = 0,76$) vid beräknat gränsvärde och 94,3 % ($\kappa = 0,76$) vid förväntat. Överensstämmelsen kan även studeras i figur 1, där sambandet mellan absorbansen i serum och individmjölk illustreras. Serum hade tendensen att ge högre absorbansvärden än individmjölken, varför den utmärkta trendlinjen går något mer horisontellt än vad en tilltänkt rät linje hade varit.

Tabell 6. Antal individer positiva för böldsjuka i serum respektive individmjölk enligt beräknat cut off-värde vid analys för de 212 getter som ingick i studien av överensstämmelse

		Serum		
		Positiv	Negativ	Summa
Individmjölk	Positiv	36	12	48
	Negativ	5	159	164
	Summa	41	171	212

Tabell 7. Antal individer positiva för böldsjuka i serum respektive individmjölk enligt förväntat cut off-värde (0,5) av tillverkaren, av de 212 getter som ingick i studien av överensstämmelse

		Serum		
		Positiv	Negativ	Summa
Individmjölk	Positiv	23	6	29
	Negativ	6	177	183
	Summa	29	183	212



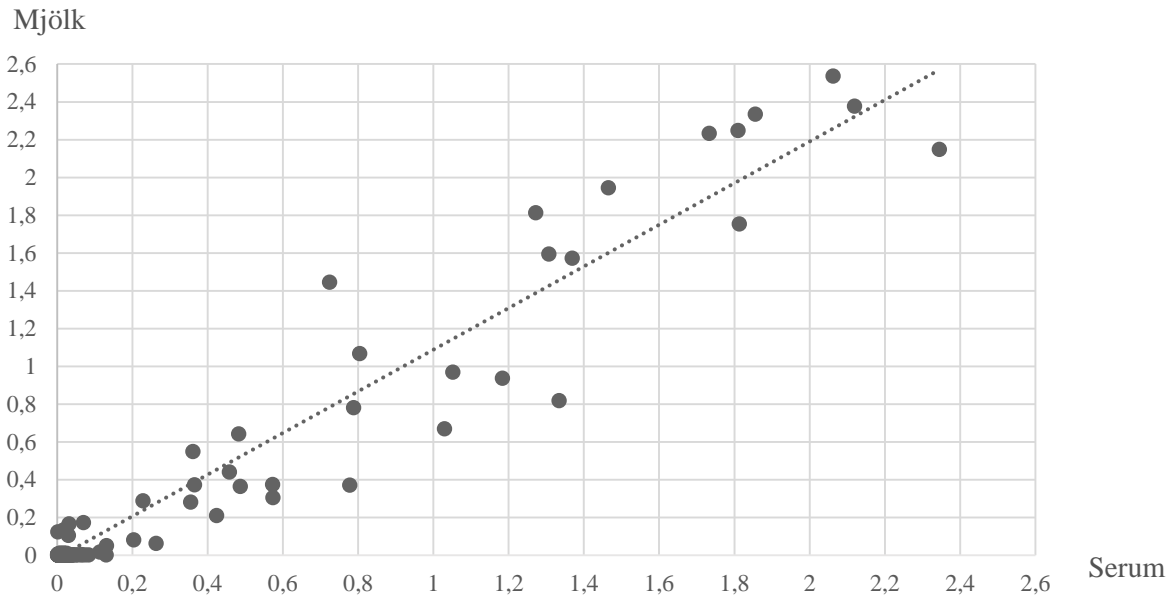
Figur 1. Samband mellan absorptionsvärdet i serum respektive individmjölk vid analys av antikroppar mot böldsjuke för de 212 getter som ingick i studien av överensstämmelse.

CAE

Tabell 8 illustrerar överensstämmelsen mellan serum och individmjölk vid analys av CAE. Sensitiviteten för individmjölk var 90,3 % och specificiteten 100 % då serum antogs ge det sanna värdet. Överensstämmelsen var 98,6 % ($\kappa = 0,94$). Sambandet mellan absorptionsvärdet i serum och mjölk ses i figur 2, där den utmärkta trendlinjen går något vertikalt om en tilltänkt rät linje och därmed visar att absorptionsvärdet generellt sett var högre i individmjölk än i serum.

Tabell 8. Antal individer positiva för CAE i serum respektive individmjölk av de 212 getter som ingick i studien av överensstämmelse

		Serum		
		Positiv	Negativ	Summa
Individmjölk	Positiv	28	0	28
	Negativ	3	181	184
	Summa	31	181	212



Figur 2. Samband mellan absorbansvärdet i serum respektive mjök vid analys av antikroppar mot CAE för de 212 getter som ingick i studien av överensstämmelse.

DISKUSSION

Prevalens

Analysresultaten talar tydligt för att både böldsjuka och CAE förekommer frekvent hos svenska mjölkgetter. För båda sjukdomarna bör dock presenterade siffror tolkas med hänsyn till den ringa provtagningsstorleken. Analysen av böldsjuka gav seropositiva resultat på ca 20 % av alla provtagna getter vid användning av det beräknade cut off-värdet. Seropositiva getter fanns i 60 % av besättningarna, vilket är jämförbart med en pilotstudie i norra Norge på 80-talet, då en besättningsprevalens på 53 % uppmättes (Holstad, 1986). Detta var långt innan projektet ”Friskare geiter” startade år 2002 (Nagel-Alne, 2015).

Totalt testade 13–14 % av de provtagna getterna positivt för CAE. Seropositiva individer förekom i 30 % av de provtagna besättningarna, men i 75 % av de besättningar som inte var anslutna till CAE-programmet. Det är högre siffror än de 15 % som Gård- & Djurhälsan tidigare uppskattat på otestade besättningar (Gård- & Djurhälsan, 2018b). Framtagna siffror för CAE kan även jämföras med en norsk studie från 1986, som uppskattade att 86 % av besättningarna och 42 % av getterna i Norge var infekterade (Smith & Sherman, 2009). Tankmjölkprover som senare analyserats i projektet ”Friskare geiter” redovisade år 2004 en besättningsprevalens på 88 % (Nagel-Alne, 2015).

Historiskt sett har Sverige tillsammans med Norge, Kanada, Frankrike, Schweiz och USA räknats till den kategori av länder som haft högst prevalens av CAE, då de traditionellt bedrivit intensiv mjölkproduktion i stora besättningar. Samtliga länder bedöms tidigare haft en seroprevalens på över 65 %, men de flesta har tack vare obligatoriska eller frivilliga kontrollprogram lyckats sänka prevalensen avsevärt (Smith & Sherman, 2009). Sverige inkluderas i gruppen av länder med högst prevalens baserat på en studie från 1991 då 21 svenska getbesättningar provtogs och seropositiva individer återfanns i samtliga (Lindqvist, 1999). Tack vare CAE-programmet kan en långt lägre seroprevalens förväntas i landets besättningar idag. Det är dock fortfarande bara en bråkdel av Sveriges getbesättningar som är anslutna till kontrollprogrammet, och hur stor andel av landets mjölkproducerande getter som tillhör de anslutna gårdarna är okänt. Med det i åtanke bör resultaten för CAE i den här studien tolkas med hänsyn till att mer än hälften av de deltagande besättningarna hade CAE-fri status, vilket medför att en ännu högre prevalens kunde ha varit väntad vid ett annat besättningsurval.

Cut off-värden

Resultaten för böldsjuka var svårtolkade på grund av att den stora variabiliteten mellan positiva kontroller genererade mycket varierande cut off-värden. Trots samma tillvägagångssätt och ELISA-kit skiljde sig cut off-värdet stort mellan olika omgångar. Tillverkaren av kitet rekommenderade att prover från omgångar där kontrollerna varit utanför validitetsområdet bör köras om, men tyvärr omöjliggjordes detta på grund av studiens ekonomiska begränsning. För att ta hänsyn till osäkerheten i dessa cut off-värden har därför provresultaten för böldsjuka jämförts med det förväntade cut off-värde som tillverkaren angett baserat på kontroller inom det framtagna validitetsområdet.

Beroende på syftet med analysen kan det diskuteras vilket gränsvärde som är lämpligt att använda för böldsjuka. Då syftet med denna studie är att i slutändan utrota en etablerad sjukdom, kan det tyckas att det lägre, beräknade cut off-värdet bör användas istället för det förväntade. Ju lägre cut off-värde, desto mindre risk för falskt negativa resultat. Vid analys av individuella mjölkprover uppnåddes en högre sensitivitet med det lägre cut off-värdet (87,8 % sensitivitet istället för 79,3 %), men samtidigt blev många individer falskt positiva i jämförelse med serum. Kanske är det framförallt lämpligt att använda det lägre cut off-värdet för tankmjölkprover då det möjliggör upptäckt av även lågradiga smittor i besättningar. De absorbansvärden för böldsjuka som ses i tabell 1 belyser dock problemet att många tankmjölkprover tenderar att hamna nära gränsvärdet, i det som tillverkaren kallar gråzon (0,2–0,5), och således är svårbedömda. Därför bör alltid ett tankmjölkprov nära gränsvärdet följas upp av individuella prover innan eventuella åtgärder sätts in. Det bör även tilläggas att det i ett kontrollprogram för getter är lämpligt att välja den ELISA på marknaden som har högst sensitivitet och samtidigt urskiljer antikroppar tydligast, det vill säga ger högst absorbansvärden för positiva individer jämfört med ett cut off-värde. På så sätt förenklas tolkningen för böldsjuka och färre prover behöver analyseras om.

För CAE har tillverkaren inte angivit något förväntat cut off-värde, men eftersom de positiva kontrollerna fungerade bättre i denna analys än för böldsjuka bedömdes det beräknade cut off-värdet som tillförlitligt. Vad som däremot också måste beaktas vid tolkning är besättningarnas dokumenterade CAE-status. En individ från en CAE-fri besättning testade positivt i serum och två CAE-fria besättningar hade positiv tankmjölk i den här studien (nr 5 och 7 i tabell 1). Serumprovet kördes om på SVA med negativt resultat och individen har därför klassats som falskt positiv. De två positiva tankmjölkproverna låg mycket nära cut off-värdet, liksom flera andra negativa besättningar. Inga individer i dessa besättningar var seropositiva efter att det ovannämnda provet analyserats om på SVA, och de två tankmjölkproverna kördes därför inte om utan klassades även de som falskt positiva. Däremot belyser detta samma problematik som för böldsjuka, det vill säga svårigheten vid tolkning av tankmjölksanalyser. Även för CAE kan därför understrykas att tankmjölkprover nära gränsvärdet alltid bör följas upp av individuella prover innan en besättning kan bedömas vara positiv eller negativ för sjukdom.

Överensstämmelse mellan serum och mjölk

För analys av mjölk användes samma spädningar som TINE Mastittlaboratoriet i Molde tillämpade i samband med projektet ”Friskare geiter” (Nagel-Alne *et al.*, 2015), och som tagits fram efter valideringsstudier av ELISA för böldsjuka respektive CAE (TINE Mastittlaboratoriet i Molde, 2007, 2009). I tabell 9 jämförs de norska siffrorna med resultaten från den här studien. För böldsjuka är värdena baserade på det lägre, beräknade cut off-värdet. Ett mindre antal prover i den här studien bedöms vara den främsta orsaken till att såväl sensitivitet, specificitet och överensstämmelse är lägre än i den norska studien. Samtidigt är överensstämmelsen fortfarande över 90 % för båda sjukdomarna, vilket talar för att individuella mjölkprover är ett intressant alternativ till serumprover. Framförallt för CAE, där Cohens kapp (κ) var 0,94 och därmed redovisade en närapå perfekt överensstämmelse. Att kunna använda mjölkprover som underlag för ett kontrollprogram vore fördelaktigt såväl praktiskt, etiskt och ekonomiskt. För att kartlägga prevalensen i Sverige kan dock serumprover vara att föredra för att komma så nära det sanna värdet som möjligt.

Tabell 9. Sensitivitet, specificitet och överensstämmelse för analys av individmjölkprover då serum antas ge det sanna värdet, för böldsjuka respektive CAE. En jämförelse mellan de svenska resultaten i den här studien (Sverige) och norska resultat från Mastittlaboratoriet i Molde (Norge). Samtliga värden för böldsjuka är baserade på beräknade cut off-värden

	Böldsjuka		CAE	
	Sverige	Norge	Sverige	Norge
Sensitivitet	87,8 %	92,2 %	90,3 %	97,4 %
Specificitet	93,0 %	97,5 %	100 %	100 %
Överensstämmelse	92,0 %	94,6 %	98,6 %	98,8 %

Tankmjölkproverna hade god överensstämmelse med individproverna i besättningar med hög andel smittade individer, då det gav utslag i form av höga absorbansvärden i tankmjölken. I övrigt var det flera prover som inte överensstämde. Det var exempelvis en besättning (nr 7) som hade positiv tankmjölk för CAE men inga positiva individprover i serum eller mjölk. Vad gäller böldsjuka hade två besättningar positiv tankmjölk men inga positiva individer, samtidigt som två besättningar med negativ tankmjölk hade positiva individprover. Detta illustrerar svårigheten att tolka ett enskilt tankmjölkprov och understryker att faktorer som spädningsgrad och val av gränsvärde påverkar utfallet av analysen. Besättningar med okänt smittläge för böldsjuka och CAE bör därför alltid provtas på individnivå. Först när en besättning konstaterats fri från smitta eller sanerats och följts upp med negativa provsvar på individnivå, kan tankmjölkprover vara ett alternativ för övervakning av smittläget i en besättning.

Celltal och mjölkproduktion

Det gick inte att dra några direkta slutsatser utifrån de uppmätta celltalen i tankmjölkproverna. Eftersom det finns en klarlagd, direkt koppling mellan förhöjt celltal och CAEV-infektion (Jiménez-Granado *et al.*, 2014), fanns en förhoppning om att urskilja en sådan trend i den här studien. De två tankmjölkproverna med högst värden för CAE uppvisade visserligen högst celltal, men för övriga prover gick det inte att se något samband. Med endast 10 prover som underlag är det dock inget oväntat resultat, men i ett kontrollprogram på nationell nivå hade en tydlig koppling varit rimligare att förvänta.

Utöver celltalet är mjölkproduktionen en intressant indikator för att mäta negativ påverkan i infekterade besättningar. I den här studien hade det varit intressant att jämföra besättningens totala mjölkproduktion med provsvaren för böldsjuka och CAE. Att ta fram ett mått på mjölkproduktionen som är jämförbar mellan olika besättningar försvåras dock av flera faktorer. Olika laktationslängder, ett varierande antal lakterande getter över året och avsaknad av automatisk registrering vid mjölkning är exempel som gör värdena svåra att få jämförbara. Dessutom är det många yttre faktorer som påverkar mjölkproduktionen i besättningar på olika sätt. Därför kan inga slutsatser om detta dras i den här studien, men förhoppningsvis kan mjölkproduktionen vara en parameter som vägs in i framtida studier på svenska getter. I det norska projektet ”Friskare geiter” ökade mjölkproduktionen samtidigt som celltalet minskade när de deltagande besättningarna sanerades för böldsjuka, CAE och paratuberkulos (Nagel-Alne, 2015; Muri *et al.*, 2016).

Studiedesign

Det finns flertalet svagheter med denna studie som bör belysas då de kan ha påverkat resultatet. Deltagandet i studien var frivilligt, varför det finns risk att det är överrepresentation av besättningar med engagerade och pålästa djurägare. Urvalet av individer för provtagning skedde inte slumpmässigt, vilket kan ha påverkat prevalensen eftersom resultatet uppvisar högre värden hos getter äldre än 3 år. En högre prevalens hos äldre individer var förväntad på grund av att den långa inkubationstiden medför att äldre getter mer sannolikt har hunnit bilda antikroppar mot sjukdomarna. Enligt studiedesignen palperades inte alla individer i besättningarna för yttre bölder, detta var därför ett mycket trubbigt verktyg för att bedöma fall av pågående klinisk böldsjuka i besättningen. Det bör också tilläggas att inga bölder provtogs, det går därför inte att avgöra om de orsakats av *C. pseudotuberculosis* eller av annat agens.

KONKLUSION

Den här studien resulterade i en hög andel positiva prover i serum och mjölk för både böldsjuka och CAE, vilket har förstärkt misstanken att båda sjukdomarna förekommer i stor utsträckning i otestade mjölkgetbesättningar i Sverige. Det var den första svenska prevalensstudien på 2000-talet för CAE och den första någonsin i landet avseende böldsjuka. För att än mer korrekt kunna bestämma sjukdomarnas prevalens i landet krävs större studier framöver, där fler besättningar inkluderas. Sådana studier bör baseras på serumprover för att uppnå en så sann prevalens som möjligt. Vid analys av böldsjuka med den ELISA som använts i studien bör det lägre gränsvärdet väljas i de fall då syftet är att finna alla infekterade individer.

Resultaten har även påvisat en hög överensstämmelse mellan individmjölkprover och serumprover, vilket gör individmjölkprover till ett intressant alternativ för effektivisering av kontrollprogram i framtiden. Tankmjölkprover kan vara en bra metod för att enkelt kontrollera smittläget i en besättning om den tidigare har analyserats på individnivå och konstaterats fri från smitta. Analyssvaret blir dock svårtolkat när tankmjölkprovet ligger nära gränsvärdet, och bör då alltid följas upp med individprover.

TACK

Jag vill rikta ett varmt tack till mina handledare Jonas Johansson Wensman (SLU) och Ylva Persson (SVA) som hela tiden har funnits närvarande med sina breda kunskaper och visat stort engagemang för det här examensarbetet. Tack till Michael Forsgrens stiftelse och Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap vid SLU för era stipendier som har möjliggjort genomförandet av den här studien. Slutligen ett stort tack till alla getägare. Det här projektet hade definitivt inte blivit av utan er nyfikenhet, hjälpsamhet och gästvänlighet.

POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING

I Sverige finns idag ca 15 000 getter fördelade på ungefär 4 000 djurägare. Getter kan hållas för att framställa produkter (mjölk, kött, skinn eller ull), som sällskap, för att bevara en utrotningshotad ras, eller för att beta och på så vis hålla landskapet öppet. De större getgårdarna producerar oftast mjölk, och på dessa är det vanligt med eget gårdsmejeri. Två sjukdomar som kan drabba get är böldsjuka och kaprin artrit encefalit, förkortat CAE. När dessa sprids i en besättning får det negativa effekter på djuren genom att de producerar mindre mjölk av sämre kvalitet, tillväxer sämre och kan dö vid tidigare ålder. I längden leder det till stora ekonomiska förluster vilket försämrar förutsättningarna för att bedriva getproduktion i Sverige.

Böldsjuka och CAE förekommer i större delen av världen, inklusive Sverige. Böldsjuka leder till att geten utvecklar variga bölder i lymfknutor, både under huden och i inre organ. Sjukdomen orsakas av en bakterie som heter *Corynebacterium pseudotuberculosis*. CAE leder till inflammation i främst leder och hjärna, men även lungor och juver. I detta fall orsakas sjukdomen istället av ett retrovirus (kaprin artrit encefalit-virus), som liknar HIV-virus hos människa. Båda sjukdomarna tar månader till år att utveckla och många gånger är det enda som syns på geten att den magrar av. De är smittsamma och sprids enkelt mellan djur i en besättning eller mellan olika besättningar vid inköp av nya djur. Böldsjuka och CAE är kroniska sjukdomar, vilket i detta fall innebär att när en get väl har blivit infekterad klassas den som smittad resten av livet. Båda sjukdomarna saknar effektiv behandling och medför lidande för djuret. Enda sättet att bli av med en konstaterad smitta i en besättning är att slakta ut sjuka individer, sanera miljön och föda upp killingar på smittfritt vis.

Det finns idag bra metoder för att ställa diagnos och den som används mest både för böldsjuka och CAE kallas ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). Det är en metod som går ut på att hitta antikroppar, det vill säga proteiner som immunförsvaret skapat för att bekämpa en specifik sjukdom. ELISA-testen för böldsjuka och CAE är utformade för att köras på en blodkomponent, serum, men eftersom antikroppar även utsöndras i mjölk är det också ett möjligt provtagningsmaterial. Att analysera mjölk istället för serum har stora fördelar då provtagningen är mindre invasiv för djuret, är enklare att utföra eftersom den inte kräver en veterinärs närvaro, och samtidigt mindre kostsam.

Det är idag okänt i vilken omfattning böldsjuka och CAE förekommer i svenska getbesättningar. Rådgivningsföretaget Gård & Djurhälsan bedriver ett kontrollprogram för CAE, men endast en liten andel av landets getgårdar är anslutna till detta. Syftet med den här studien var därför att skapa en uppfattning om hur vanliga sjukdomarna är i svenska mjölkproducerande getbesättningar. Syftet var även att undersöka hur bra mjölk är som provtagningsmaterial jämfört med serum, för att utvärdera om det är ett bra alternativ för framtida provtagningar. Förhoppningen är att denna studie följs upp av en mer heltäckande studie som inkluderar samtliga getbesättningar och kan kartlägga förekomsten av böldsjuka och CAE i Sverige. Målet är att utveckla ett effektivt kontrollprogram som inkluderar samtliga av landets mjölkgetter och innefattar upptäckt av smitta, sanering av smittade besättningar och slutligen utrotning av båda sjukdomarna.

I studien deltog tio besättningar belägna uppifrån Västerbotten i norr ner till Östergötland i söder. Blodprov och mjölkprov togs från minst 20 mjölkande getter i varje besättning vid ett tillfälle. Utöver dessa togs också ett mjölkprov från tanken, som därmed innehöll mjölk från alla aktivt mjölkande getter i besättningen vid besökstillfället. Totalt provtogs 214 getter, och provmaterialet bestod av 213 blodprover, 213 individmjölkprover och 10 tankmjölkprover. Utöver provtagningen undersöktes också ett slumpvis antal getter i varje besättning. Getterna kändes igenom i områden för lymfknotor, där bölder orsakade av böldsjuka kan förväntas uppstå.

Samtliga prover analyserades för antikroppar mot böldsjuka och CAE med ELISA. Tankmjölken analyserades även med avseende på antal celler i mjölken, det så kallade celltalet, som är en indikator på mjölkens kvalitet och förväntas vara högre hos djur infekterade med böldsjuka eller CAE. Resultaten från antikroppsanalysen jämfördes med ett gränsvärde (cut off), och om resultatet för ett prov översteg detta klassades individen eller besättningen som positiv för sjukdom, annars negativ. Gränsvärdet beräknades med hjälp av kontroller som kördes tillsammans med proverna, och det var därmed unikt för varje analys. För böldsjuka fanns utöver detta beräknade gränsvärde även ett förväntat gränsvärde. Det förväntade gränsvärdet var ett fast värde som tillverkaren angav i instruktionerna för analysen, och detta var högre än det beräknade gränsvärdet.

Medelantal mjölkande djur i besättningarna var 84 getter och åldrarna varierade mellan 1–11 år. Celltalen hade medelvärde 639 celler/mikroliter och varierade stort från 189 till 1026 celler/mikroliter. Det gick inte att se någon direkt koppling mellan ett högt celltal och positiva besättningar för böldsjuka eller CAE. Däremot hade de två besättningar med högst positiva värden för CAE i tankmjölkproven även högst antal celler.

I fyra av de tio besättningarna upptäcktes bölder i områden för lymfknotor när getterna kändes igenom. Två av dessa besättningar var positiva för böldsjuka i tankmjölken oavsett val av gränsvärde. Åtta av tio besättningar var positiva för böldsjuka i tankmjölk enligt det beräknade gränsvärdet, men endast två besättningar var positiva enligt det högre, förväntade gränsvärdet. Enligt blodproverna fanns böldsjuka i majoriteten av besättningarna, men framförallt i två av dem där mer än hälften av de provtagna getterna var positiva för sjukdomen. Av alla provtagna getter var 19 % positiva i serum (blodprov) och 22 % positiva i individmjölk (mjölkprov), vid användning av beräknat gränsvärde för böldsjuka. Vid användning av det förväntade, högre gränsvärdet var istället 14 % av getterna positiva i både serum och individmjölk. Det var fler getter positiva för böldsjuka i åldern över 3 år, jämfört med getter 1–3 år (23 % respektive 13 % i serum vid beräknat gränsvärde). Överensstämmelsen var mycket god mellan blod- och individmjölkprover; 92 % vid beräknat gränsvärde, respektive 94 % vid förväntat gränsvärde.

Av de tio besättningar som deltog i studien var sex av dem med i CAE-programmet och hade i detta friförklarats från sjukdomen genom tidigare provtagningar hos Gård- & Djurhälsan. Fem av tio besättningar hade positivt värde för CAE i tankmjölken. Två av dessa var fria från CAE enligt kontrollprogrammet och saknade positiva individer i serum, varför dessa prover tolkades som falskt positiva. Tre av de fyra besättningarna med okänd CAE-status hade positiv tankmjölk och enligt blodproverna fanns positiva individer i samtliga av dessa besättningar. Av alla provtagna getter var 14 % positiva i serum och 13 % positiva i individmjölk. Det var fler

getter i åldern över 3 år som var positiva för CAE (20 % i serum), än getter i åldersgruppen 1–3 år (6 % i serum). Överensstämmelsen mellan blod- och individmjölkprover var 99 % och därmed ännu bättre för CAE än böldsjuka.

Resultaten talar för att böldsjuka och CAE är vanligt förekommande sjukdomar hos svenska mjölkproducerande getter. Presenterade siffror bör dock tolkas med hänsyn till att endast ett fåtal av Sveriges getbesättningar deltog i studien och att medverkandet var frivilligt. Eftersom sex av de tio besättningarna som deltog var fria från CAE enligt Gård- & Djurhälsans kontrollprogram finns också risk för att siffrorna som presenterats för CAE är falskt låga. Vid analys av böldsjuka finns det två olika gränsvärden att välja mellan vid tolkning av provsvar. Då syftet i slutändan är att utrota sjukdomen bör det lägre, beräknade gränsvärdet användas för att minska risken att missa smittade individer.

Enligt resultaten är individmjölkprover ett bra alternativ till blodprover vid analys med ELISA. Tankmjölkprover kan vara ett bra sätt att fånga upp en besättning som är smittad med böldsjuka eller CAE, men om resultatet är nära gränsvärdet blir det svårtolkat och bör därför alltid följas upp med individuella prover på serum eller mjölk. Vid utveckling av kontrollprogram i Sverige bör analyserna till en början köras på serum, för att minska risken att missa smittade besättningar och därmed komma så nära den sanna sjukdomsförekomsten som möjligt.

REFERENSER

- Batey, R. G. (1986). Pathogenesis of caseous lymphadenitis in sheep and goats. *Australian Veterinary Journal*, 63(9), s. 269–272. Tillgänglig: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1751-0813.1986.tb08064.x>. [2018-10-25].
- Berry, E. & Broughan, J. (2007). Use of the DeLaval cell counter (DCC) on goats' milk. *Journal of Dairy Research*, 74(03), s. 345–348. Tillgänglig: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0022029907002592. [2018-11-30].
- Brandt, L. (2009). *Djurhållning och hälsoproblem i svenska mjölkgetbesättningar*, Sveriges lantbruksuniversitet. Veterinärprogrammet (Examensarbete 2009:5). ISSN: 1652-8697.
- Brown, C. C., Olander, H. J. & Alves, S. F. (1987). Synergistic hemolysis-inhibition titers associated with caseous lymphadenitis in a slaughterhouse survey of goats and sheep in Northeastern Brazil. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 51(1), s. 46–49. Tillgänglig: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1255272/>. [2018-10-30].
- Cannon, R. M. & Roe, R. T. (1982). *Livestock disease surveys: a field manual for veterinarians*. Canberra, Australia: Australian Bureau of Animal Health, Department of Primary Industry. ISBN: 978-0-644-02101-2. [2018-12-10]
- Clements, J. E. & Zink, M. C. (1996). Molecular biology and pathogenesis of animal lentivirus infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 9(1), s. 100–117. Tillgänglig: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC172884/>. [2018-11-01].
- Debien, E., Hélie, P., Buczinski, S., Lebœuf, A., Bélanger, D. & Drolet, R. (2013). Proportional mortality: A study of 152 goats submitted for necropsy from 13 goat herds in Quebec, with a special focus on caseous lymphadenitis. *The Canadian Veterinary Journal*, 54(6), s. 581–587. Tillgänglig: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3659454/>. [2018-12-13].
- Dercksen, D. P., Brinkhof, J. M. A., Dekker-Nooren, T., Maanen, K. van, Bode, C. F., Baird, G. & Kamp, E. M. (2000). A comparison of four serological tests for the diagnosis of caseous lymphadenitis in sheep and goats. *Veterinary Microbiology*, 75(2), s. 167–175. Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113500002170>. [2018-10-25].
- Dorella, F. A., Carvalho Pacheco, L., Oliveira, S. C., Miyoshi, A. & Azevedo, V. (2006). *Corynebacterium pseudotuberculosis*: microbiology, biochemical properties, pathogenesis and molecular studies of virulence. *Veterinary Research*, 37(2), s. 201–218. Tillgänglig: <http://www.edpsciences.org/10.1051/vetres:2005056>. [2018-10-17].
- Droppa-Almeida, D., Vivas, W. L. P., Silva, K. K. O., Rezende, A. F. S., Simionatto, S., Meyer, R., Lima-Verde, I. B., Delagostin, O., Borsuk, S. & Padilha, F. F. (2016). Recombinant CP40 from *Corynebacterium pseudotuberculosis* confers protection in mice after challenge with a virulent strain. *Vaccine*, 34(8), s. 1091–1096. Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X15018757>. [2018-10-31].
- Gelasakis, A. I., Angelidis, A. S., Giannakou, R., Filioussis, G., Kalamaki, M. S. & Arsenos, G. (2016). Bacterial subclinical mastitis and its effect on milk yield in low-input dairy goat herds. *Journal of Dairy Science*, 99(5), s. 3698–3708. Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022030216001661>. [2018-11-20].
- Gilbert, M., Nicolas, G., Cinardi, G., Van Boeckel, T. P., Vanwambeke, S. O., Wint, G. R. W. & Robinson, T. P. (2018). Global distribution data for cattle, buffaloes, horses, sheep, goats, pigs, chickens and ducks in 2010. *Scientific Data*, 5:180227. DOI: 10.1038/sdata.2018.227. [2018-12-07].

- Greenwood, P. L. (1995). Effects of caprine arthritis-encephalitis virus on productivity and health of dairy goats in New South Wales, Australia. *Preventive Veterinary Medicine*, 22(1), s. 71–87. Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0167587794003994>. [2018-11-21].
- Gård- & Djurhälsan (2018a). *CAE hos get*. https://www.gardochdjurhalsan.se/upload/documents/Dokument/Startsida_Kontrollprogram/Maedi-Visna_programmet/9110_Maedi-Visna_Pop._sammanfattning_2017.pdf [2018-11-28]
- Gård- & Djurhälsan (2018b). *Årsberättelse Maedi-Visna kontroll hos får & get 2017*. https://www.gardochdjurhalsan.se/upload/documents/Dokument/Startsida_Kontrollprogram/Maedi-Visna_programmet/9110_Maedi-Visna_Pop._sammanfattning_2017.pdf [2018-12-12]
- Holstad, G. (1986). Corynebacterium pseudotuberculosis infection in goats. II. The prevalence of caseous lymphadenitis in 36 goat herds in Northern Norway. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 27(4), s. 584–597.
- HYPHEN BioMed (2007). *ELITEST CLA # CK105A - Kit for the detection of IgG antibodies in sera from sheep or goats with caseous lymphadenitis (CLA)*. Neville sur Oise: HYPHEN BioMed (D.750.02/CK/105A). [2018-11-12].
- HYPHEN BioMed (2008). *ELITEST - MVV/CAEV #CK104A - Kit for the detection of antibodies to Maedi-Visna virus (MVV) in sheep serum and Caprine Arthritis Encephalitis Virus in goat serum*. Neville sur Oise: HYPHEN BioMed (D.750.02/CK/104A). [2018-11-12].
- Jiménez-Granado, R., Sánchez-Rodríguez, M., Arce, C. & Rodríguez-Estévez, V. (2014). Factors affecting somatic cell count in dairy goats: a review. *Spanish Journal of Agricultural Research*, 12(1), s. 133–150. Tillgänglig: <http://revistas.inia.es/index.php/sjar/article/view/3803>. [2018-11-15].
- Jordbruksverket (2013). SJVFS 2013:23, *Föreskrifter om ändring i Statens jordbruksverks föreskrifter (SJVFS 2012:24) om anmälningspliktiga djursjukdomar och smittämnen*, Saknr K4. Jönköping: Jordbruksverket (ISSN: 1102-0970). [2018-11-12].
- Knight, H. D. (1978). A serologic method for the detection of Corynebacterium Pseudotuberculosis infections in horses. *The Cornell Veterinarian*, v. 68, s. 220–237.
- Kumar, J., Tripathi, B. N., Kumar, R., Sonawane, G. G. & Dixit, S. K. (2013). Rapid detection of Corynebacterium pseudotuberculosis in clinical samples from sheep. *Tropical Animal Health and Production*, 45(6), s. 1429–1435. Tillgänglig: <https://doi.org/10.1007/s11250-013-0381-8>. [2018-10-31].
- Kuria, J. K., Mbuthia, P. G., Kang'ethe, E. K. & Wahome, R. G. (2001). Caseous lymphadenitis in goats: the pathogenesis, incubation period and serological response after experimental infection. *Veterinary Research Communications*, 25(2), s. 89–97.
- Lindqvist, Å. (1999). CAE bör utrotas hos svenska mjölkgetter. *Svensk Veterinärtidning*, 12/99.
- Lopes Bastos, B. (2012). Corynebacterium pseudotuberculosis: Immunological responses in animal models and zoonotic potential. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*, 01(S4), s. 1–15. Tillgänglig: <https://www.omicsonline.org/corynebacterium-pseudotuberculosis-immunological-responses-in-animal-models-2155-9899.S4-005.php?aid=4644>. [2018-10-24].
- Menzies, P. I., Muckle, C. A., Hwang, Y. T. & Songer, J. G. (1994). Evaluation of an enzyme-linked immunosorbent assay using an Escherichia coli recombinant phospholipase D antigen for the diagnosis of Corynebacterium pseudotuberculosis infection. *Small Ruminant Research*, 13(2), s.

- 193–198. Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0921448894900965>. [2018-10-30].
- Minguijón, E., Reina, R., Pérez, M., Polledo, L., Villoria, M., Ramírez, H., Leginagoikoa, I., Badiola, J. J., García-Marín, J. F., de Andrés, D., Luján, L., Amorena, B. & Juste, R. A. (2015). Small ruminant lentivirus infections and diseases. *Veterinary Microbiology* [online], 181(1), s. 75–89. Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113515003156>. [2018-11-13].
- Muri, K., Leine, N. & Valle, P. S. (2016). Welfare effects of a disease eradication programme for dairy goats. *Animal*, 10(2), s. 333–341. Tillgänglig: <https://www.cambridge.org/core/journals/animal/article/welfare-effects-of-a-disease-eradication-programme-for-dairy-goats/7BA94D2EF52A04B88320CEA696722BCF>. [2018-11-16].
- Nabih, A. M., Hussein, H. A., El-Wakeel, S. A., Abd El-Razik, K. A. & Gomaa, A. M. (2018). *Corynebacterium pseudotuberculosis* mastitis in Egyptian dairy goats. *Veterinary World*, 11(11), s. 1574–1580. Tillgänglig: <http://www.veterinaryworld.org/Vol.11/November-2018/8.html>. [2018-11-19].
- Nagel-Alne, G. E. (2015). *Healthier Goats disease eradication programme - a healthy initiative*. Diss. Ås/Adamstuen: Norges miljø- og biovitenskapelige universitet.
- Nagel-Alne, G. E., Valle, P. S., Krøntveit, R. & Sølverød, L. S. (2015). Caprine arthritis encephalitis and caseous lymphadenitis in goats: use of bulk tank milk ELISAs for herd-level surveillance. *Veterinary Record*, 176(7), s. 173. Tillgänglig: <https://veterinaryrecord.bmj.com/content/176/7/173>. [2018-10-17].
- Osman, A. Y., Nordin, M. L., Kadir, A. A. & Saharee, A. A. (2018). The epidemiology and pathophysiology of caseous lymphadenitis: a review. *Journal of Veterinary Medicine and Research*, 5(3), s. 1129.
- Peterhans, E., Greenland, T., Badiola, J., Harkiss, G., Bertoni, G., Amorena, B., Eliasiewicz, M., Juste, R. A., Kraßnig, R., Lafont, J.-P., Lenihan, P., Pétursson, G., Pritchard, G., Thorley, J., Vitu, C., Mornex, J.-F. & Pépin, M. (2004). Routes of transmission and consequences of small ruminant lentiviruses (SRLVs) infection and eradication schemes. *Veterinary Research*, 35(3), s. 257–274. Tillgänglig: <http://www.edpsciences.org/10.1051/vetres:2004014>. [2018-11-02].
- Pisoni, G., Bertoni, G., Puricelli, M., Maccalli, M. & Moroni, P. (2007). Demonstration of coinfection with and recombination by caprine arthritis-encephalitis virus and maedi-visna virus in naturally infected goats. *Journal of Virology*, 81(10), s. 4948–4955. Tillgänglig: <https://jvi.asm.org/content/81/10/4948>. [2018-11-02].
- Ramírez, H., Reina, R., Amorena, B., de Andrés, D. & Martínez, H. A. (2013). Small ruminant lentiviruses: genetic variability, tropism and diagnosis. *Viruses*, 5(4), s. 1175–1207. Tillgänglig: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705272/>. [2018-11-14].
- Reina, R., Berriatua, E., Luján, L., Juste, R., Sánchez, A., de Andrés, D. & Amorena, B. (2009). Prevention strategies against small ruminant lentiviruses: An update. *The Veterinary Journal*, 182(1), s. 31–37. Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090023308001676>. [2018-11-02].
- Renshaw, H. W., Graff, V. P. & Gates, N. L. (1979). Visceral caseous lymphadenitis in thin ewe syndrome: isolation of *Corynebacterium*, *Staphylococcus*, and *Moraxella* spp from internal abscesses in emaciated ewes. *American Journal of Veterinary Research*, 40(8), s. 1110–1114.

- Robinson, W. F. & Ellis, T. M. (1986). Caprine arthritis-encephalitis virus infection: from recognition to eradication*. *Australian Veterinary Journal*, 63(8), s. 237–241. Tillgänglig: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1751-0813.1986.tb02983.x>. [2018-11-06].
- Sá, M. da C. A., Veschi, J. L. A., Santos, G. B., Amanso, E. S., Oliveira, S. A. S., Mota, R. A., Veneroni-Gouveia, G. & Costa, M. M. (2013). Activity of disinfectants and biofilm production of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 33(11), s. 1319–1324. Tillgänglig: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2013001100006&lng=en&tlng=en. [2018-10-29].
- Smith, M. C. & Sherman, D. M. (2009). *Goat Medicine*. 2nd ed. Ames: Iowa, Wiley-Blackwell.
- Soto, A., Zapardiel, J. & Soriano, F. (1994). Evaluation of API Coryne system for identifying coryneform bacteria. *Journal of Clinical Pathology*, 47(8), pp 756–759. Tillgänglig: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC502153/>. [2018-10-29].
- Statens veterinärmedicinska anstalt (2018). *Smittskydd - get*. <https://www.sva.se/djurhalsa/get/smittskydd-get> [2018-11-30].
- Stonos, N., Wootton, S. K. & Karrow, N. (2014). Immunogenetics of small ruminant lentiviral infections. *Viruses*, 6(8), s. 3311–3333. Tillgänglig: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4147697/>. [2018-11-14].
- The Center for Food Security and Public Health (2015). *Small Ruminant Lentiviruses: Maedi-Visna & Caprine Arthritis and Encephalitis*. Ames: Iowa State University.
- TINE Mastittlaboratoriet (2007). *Validering av CAEV-antistoffpåvisning i tankmelk*. Molde: TINE Mastittlaboratoriet.
- TINE Mastittlaboratoriet (2009). *Utkast til validering av CLA-antistoffpåvisning i melk fra geit*. Molde: TINE Mastittlaboratoriet.
- TINE Rådgivning & Helsetjensten for geit (2016). *Syk - Friskere - Friskest, Slutrapport Prosjekt Friskare Geiter 2001-2015*. Ås: TINE Rådgivning, Helsetjensten for geit.
- Weibel, J. C. (2011). Cell invasion and intracellular survival of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich*, s. 1-77. Tillgänglig: <http://www.zora.uzh.ch/59596>. [2018-10-29].
- Williamson, L. H. (2001). Caseous lymphadenitis in small ruminants. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 17(2), s. 359–371. Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749072015300335>. [2018-10-26].
- Windsor, P. A. (2011). Control of caseous lymphadenitis. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 27(1), s. 193–202. Tillgänglig: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749072010000964>. [2018-10-30].