



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Canine herpes virus 1 – faktorer som påverkar seroprevalensen

Kristina Zachrisson



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:68

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Canine herpes virus 1 – faktorer som påverkar seroprevalensen

Canine herpes virus 1 – factors affecting the serological patterns

Kristina Zachrisson

Handledare:

Mikael Berg, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: Leonardo Bighetti

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:68
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

Nyckelord: herpesvirus, riskfaktorer, hund, neonatal, reproduktionsstörningar, prevention.

Key words: herpes virus, risk factors, dog, neonatal, reproductive disorders, prevention.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING.....	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT.....	3
Canine herpes virus 1	3
Klinisk sjukdomsbild	4
Smittvägar	5
Riskfaktorer	6
Diagnostik	7
Vaccin.....	7
DISKUSSION	8
LITTERATURFÖRTECKNING	11

SAMMANFATTNING

Canine herpes virus 1 (CHV-1) är en vitt utbredd smittsam patogen. Viruset tycks verka enzootiskt i hundpopulationer och ger upphov till en livslång latens hos infekterade djur. CHV-1 kan sedan reaktiveras vid exempelvis stress, som vid dräktighet.

Hos vuxna hundar får infektionen ofta ett subkliniskt uttryck, men kan också ge upphov till respiratoriska symtom samt genitala blåsor och ögoninfektioner. Dräktiga tikar kan drabbas av fertilitetsproblem, med mumifikation, resorption, dödfödelse samt abort av foster. Hos neonatala djur orsakar CHV-1 en dödlig sjukdom med utbredda nekroser och inre blödningar. Viruset smittar oronasalt, venerealt samt *in utero*. Det finns ett väl fungerande vaccin som kan ges till dräktiga tikar för att skydda valparna mot smittan, men det går inte att skydda individer från nyinfektion genom annat än preventiva åtgärder (exempelvis karantän av nya flockmedlemmar eller isolering av dräktiga tikar).

Faktorer som anses påverka seroprevalensen av CHV-1 är storleken på kenneln, djurets ålder, om djuret tidigare parats eller ej, eventuell prevalens av kennelhosta samt det stadium i reproduktionscykeln som tiken befinner sig i.

SUMMARY

Canine herpes virus 1 (CHV-1) is a contagious pathogen, which has been isolated in numerous countries in Europe. The virus is presumed to be enzootic in dog populations, and, like other herpes viruses, it can take a latent state in its host after primary infection. Reactivation can thereafter take place in e.g. the case of stress or as a result of prednisolone treatment.

The clinical features of the virus are strongly associated with the age of the host. Adult dogs experience both subclinical infections and respiratory symptoms, but the virus can also be involved in genital lesions and ocular infection. CHV-1 can also complicate gestation among bitches showing reproductive disorders such as embryonic resorption, mummification, still birth and abortion. Furthermore the virus has proved to be a fatal agent among neonatals, causing a lethal hemorrhagic and necrotic disease.

Oronasal and venereal transmission are considered as the main routes of infection, but fetuses can also be infected *in utero*. A vaccine can be given to infected pregnant dams in order to protect the newborn puppies from the disease.

Kennel size, age, history of mating, history of kennel cough and cycle stage of the bitch are all factors considered to affect the sera of CHV-1 antibodies.

INLEDNING

Canine herpes virus 1 (CHV-1) är en smittsam patogen, som verkar vara väl utbredd samt verka enzootiskt i Europas hundpopulation (Reading & Field, 1998; Ronsse et al., 2000; Ronsse et al., 2005; Dahlbom et al., 2009). Hos vuxna djur är infektionen ofta subklinisk, men viruset kan ge upphov till förkylningslika symtom samt ibland genitala blåsor och ögoninfektioner. Hos dräktiga tikar kan en infektion dock ge upphov till fertilitetsproblem, med mumifikation, resorption, dödfödsel samt abort av foster, och hos neonatala valpar kan infektionen förorsaka en sjukdom med utbredda nekroser och inre blödningar, med hög mortalitet.

Det finns ett beprövat vaccin på marknaden, vilket med gott resultat kan ges till infekterade dräktiga tikar i preventivt syfte för att skydda nyfödda valpar från den dödliga infektionen (SVA, 2007; Poulet et al, 2001). Dock kan herpesviruset ligga latent hos symptomfria djur, för att sedan reaktiveras vid stressande situationer såsom dräktighet eller läkemedelsbehandling. Det är därför inte alltid enkelt att upptäcka infekterade djur, och tysta smittbärare kan komma att på nytt utsöndra virus, och då hinna smitta sina foster *in utero* eller neonatala valpar efter födseln.

I detta arbete studeras de riskfaktorer i miljön samt hos individerna som har kopplats ihop med CHV-1. Dessutom undersöks möjligheterna att med erhållen information om riskfaktorer förebygga infektionsutbrott i kennlar.

MATERIAL OCH METODER

Artikelsökningarna gjordes från SLU:s resurser i databaserna PubMed, ScienceDirect, Web of Knowledge samt Scopus. Sökorden var “(canine herpes virus-1) AND (neonatal OR pup* OR reproductive disorder*)” samt “(canine herpes virus-1) AND (risk factor*)”. För att möjliggöra en orientering i ämnet så lästes inledningsvis främst reviewartiklar och abstracts. Därefter studerades och kritiskt granskades relevanta artiklar, och ytterligare artiklar av intresse samt originalartiklar kunde hittas i de lästa artiklarnas referenslistor.

LITTERATURÖVERSIKT

Canine herpes virus 1

Canine herpes virus 1 tillhör familjen *Herpesviridae* och subfamiljen *Alphaherpesvirinae*. Viruset isolerades och beskrevs för första gången 1965 som en patogen som orsakade en spridd hemorragisk och nekrotisk sjukdom med dödlig utgång hos nyfödda valpar (Carmichael et al., 1965). Viruset är värdspecifikt, och kan infektera både vilda och domesticerade hunddjur. Spridningen i Europa anses idag vara stor, och viruset har isolerats i ett stort antal länder världen över. Seroprevalenser så höga som 79,4 % (Belgien) respektive 78 och 88 % (England) och 81,5 % (Finland) har uppmätts hos undersökta hundpopulationer (Reading & Field, 1998; Ronsse et al., 2000; Dahlbom et al., 2009). Studier har dessutom

visat på att virusmittan verkar vara enzootisk i hundpopulationer (Reading & Field, 1998; Ronsse et al., 2005).

CHV-1 är inget persistent virus och överlever inte länge i miljön. Dess immunogena egenskaper tycks vara dåliga, och studier har visat att neutraliserande antikroppar försvinner från värdjuret inom några månader efter smitta (Miyoshi et al., 1999; Ronsse et al., 2004). Liksom andra alfaherpesvirus replikerar och sprider sig CHV-1 snabbt i kroppen på värdjuret. Replikationen äger rum i den nasala samt den vaginala mukosan (Miyoshi et al., 1999), och sker som mest effektivt vid något lägre temperaturer än den normala kroppstemperaturen hos vuxna djur. Det gör neonatala, som saknar fullt utvecklad kroppsvärmekontroll vid födseln, till en utsatt grupp, och en viremi kan snabbt spridas i kroppen på valparna, med virusreplikation i visceral organ som följd (SVA; 2007).

Inte sällan blir smittan latent. I undersökningar har CHV-1-genom detekterats i trigeminala nervcelleskärnor, men i ett fåtal fall även i de lumbrosakrala nervcellerna, hos djur som inte haft antikroppar cirkulerandes i blodet (Miyoshi et al., 1999). Detta visar tydligt på lokaliseringen för virusets latent stadium. En infektion med CHV-1 blir ofta livslång, där olika stressfaktorer (ex. dräktighet eller användning av immunsupprimerande läkemedel) kan reaktivera en latent infektion, och återigen göra värdjuret till en presumtiv tyst smittspridare (Okuda et al., 1993).

Klinisk sjukdomsbild

Viruset patologiska potential är starkt kopplat till den drabbade individens ålder. Hos vuxna individer och valpar över fyra veckors ålder uppstår ofta ingen tydlig sjukdomsbild, infektionen får allt som oftast ett subkliniskt uttryck, och patogeniciteten hos viruset är generellt låg. Ofta ger infektion med CHV-1 upphov till milda respiratoriska symtom, men smittämnet har också kopplats till IBT (Infectious tracheobronchitis, kennelhosta), där det tros vara en komponent (Ronsse et al., 2004; Kawakami et al., 2010). Vid nyinfektion eller reaktivering av latent infektion har CHV-1 dessutom visats framkalla ögon- och hornhinneinfektion hos vuxna djur (Ledbetter et al., 2009). Regelbundet återkommande papulovesikulära genitala lesioner hos både han- och hondjur, med petekier (små punktformiga blödningar) på penis och i den vaginala mukosan, har också konstaterats (Poste & King, 1971; Hill & Maré, 1974).

Hos dräktiga djur kan en infektion däremot ta mer allvarliga uttryck. Studier har visat att utgången av infektionen också här till stor del beror på den tidpunkt då tiken smittas (Hashimoto et al., 1982, 1983). En nyinfektion eller reaktivering av latent virus kan leda till infertilitet, resorption, abort, dödfödsel eller födsel av skadade valpar. Att olika foster i samma kull kan smittas fetalt vid olika tillfällen demonstrerades i en studie 1983. Där visade kejsarsnitt av en, under dräktigheten med CHV-1 inokulerad, tik att en och samma kull innehöll mumifierade, döda samt levande valpar (Hashimoto et al., 1983). Sjukdomsbilden kan alltså variera mellan valpar i samma kull.

Neonatala, en till tre veckor gamla, valpar som smittas i samband med eller efter födseln (av exempelvis modern eller kullkamrater) uppvisar tecken på depression, vokaliserar samt minskar i kroppsvikt, och allt som oftast dör de också inom en till två dagar (Carmichael et al., 1965; Kojima et al., 1990). Morbiditet och mortalitet är ofta hög. Histopatologiskt kan nekroser och blödningar i olika organ ses, med bland annat blodstockning och ödem i lungorna, blodstockning i lever, splenomegali samt subkapsulära petekier och kilformade delar av ekkymoser (större blödningar) i njurarna (Carmichael et al., 1965; Kojima et al., 1990).

Smittvägar

Den huvudsakliga smittvägen för CHV-1 är oronasal, men också venereal och okulär virusöverföring förekommer, i bägge fallen mellan både tik och valpar (via fostervägar vid födsel samt från nos- och vaginalsekret efter nedkomst) samt vid sexuell kontakt eller direktkontakt mellan smittspridare och mottagliga individer (Ronsse et al., 2005; Ledbetter et al., 2009). Foster kan även smittas *in utero* (Hashimoto et al., 1982, 1983; Ronsse et al., 2005).

En studie (Ronsse et al., 2005) som undersökte hur serum-antikropps-nivåer (titrar) hos virusinfekterade hundar påverkas av olika betingelser i miljön och "livsstil", visade inga signifikanta skillnader i titrar mellan de tikar som parats respektive de som inte parats. Författarna påstår därför att oronasal smittspridning mellan djuren är av hög signifikans, och inte lika så den venereal. De menar däremot också att, med hänsyn tagen till tidigare studier, CHV-1 också kan spridas venerealt, och kanske också orogenitalt.

Redan 1974 publicerades en studie (Hill & Maré) där fyra hanhundar och åtta tikar inokulerades intragenitalt med CHV-1. Författarna kunde visa att viruset spred sig till näshålan, pharynx samt till konjunktivansäcken.

I en annan studie (Miyochi et al., 1999) på vuxna hundar undersöktes bland annat de mönster efter vilka virus utsöndrades, då de sedan tidigare seronegativa djuren inokulerats med CHV-1. Resultatet visade att virus bara utsöndras en kort tid efter smitta, under infektionens akutfas (upp till fyra eller sex dagar efter inokulation) oavsett om viruset introducerades intranasalt, intravenöst eller intravaginalt. Dock verkade utsöndringsvägarna skilja sig åt beroende på hur djuret smittats; samtliga hundar utsöndrade virus från den nasala mucosan, medan enbart de djur som inokulerats intravaginalt utsöndrade virus vaginalt. I en annan studie (Okuda et al., 1993), där immunsuppressiva läkemedel användes för att reaktivera latent virusinfektioner hos fem tikar, konstaterades dessutom avsevärt högre titrar i de nasala sekretionerna än i de övriga proverna (vaginala, okulära, tonsiller).

Resultaten från ovanstående studier visar att CHV-1 huvudsakligen sprids oronasalt, och att venereal smitta inte nödvändigtvis är av samma vikt. Dessutom måste den korta utsöndringstiden av viruset kunna komma att påverka provtagningen, och förenkla att infekterade djur falskt friskförklaras, om svabbar inte tas i samband med akutstadiet.

Dock föreslår Ronsse et al. i en studie (2004) att man i smittbildningen måste ta hänsyn till att både oronasal och venereal smittöverföring förekommer. Detta efter att signifikant högre antikroppstitrar uppmätts både hos de handjur som någon gång parats och hos de kennlar som hade för vana att använda hanar från andra kennlar vid parning av sina tikar. Tikar som förlöst tidigare kullar uppvisade därutöver också högre serumtitrar än tikar utan tidigare havandeskap. Med stöd av ovanstående fakta anser författarna att CHV-1 kan överföras både oronasalt och sexuellt hos hunddjur.

Att venereal spridning bör tas i beaktning stöds ytterligare i en studie från 1971 (Poste & King), där man återisolerade virus efter genital inokulering på både hon- och handjur. Man kunde konstatera genitala lesioner hos en hane efter att djuret parats med en infekterad hona, som vid parningstillfället uppvisade för herpesvirusinfektion typiska vaginala lesioner. Likaså utvecklade en tidigare oinfekterad tik typiska lesioner efter att ha parats med en infekterad hanhund med genitala lesioner. Dessutom sågs efter en tid en regression av lesionerna och blåsorna hos tikarna, för att sedan återkomma, vanligtvis under proöstrus.

CHV-1 kan, som tidigare nämnts, även smitta foster *in utero*. I två studier gjorda på 1980-talet, där dräktiga tikar inokulerats med viruset, har författarna visat att CHV-1 överförs till fostren (Hashimoto et al., 1982, 1983). I den första studien inokulerades fem tikar intravenöst under den andra trimestern av dräktigheten. Resultatet uppvisade mumifikation och fosterdöd, men även prematur födsel av smittade valpar (samtliga fem tikars avkomma påverkades) (Hashimoto et al., 1983). I den andra studien undersöktes sju tikar, som alla inokulerades intravenöst med viruset sent i dräktigheten (47:e till 53:e dagen). 28 av de 33 valparna blev fetalt infekterade, varav två var dödfödda och 20 dog inom nio dagar efter födseln (Hashimoto et al., 1982). Alltså kan *in utero*-smitta inträffa även under senare delar av dräktigheten. Resultaten ovan tyder också på att tidpunkten för infektion spelar roll för utgången.

Risikfaktorer

2004 publicerades en studie (Ronsse et al.) där serum från 545 avelshundar analyserades, med syfte att undersöka faktorer i miljön och hos värddjuret som påverkar antikroppstitrar av CHV-1. Hos tikarna uppvisades en med åldern successivt ökande serokonversion hos både parade och icke parade djur. Inga tikar under sex månaders ålder uppmättes dock vara seropositiva för CHV-1, medan antikroppstitrarna ökade runt puberteten och under de två första livsåren. Stigande kennelstorlek (>sex djur) och vilket stadium i brunstcykeln som tiken befann sig i fanns också vara signifikant. Hanhundarnas titrar steg även de med ökande ålder, men sambandet befanns bara vara signifikant hos de individer som parats. Hos bägge könen kunde förekomma av kennelhosta samt ett användande av utomstående handjur för parning påverka titerresultaten. Författarna fann att en korrelation mellan kennelstorlek och hygien förelåg, men om kenneln uppvisade en dålig hygien, påverkade det antikroppstitrarna endast i närvaro av kennelhosta, annars förblev de opåverkade. Utöver ett signifikant samband mellan seropositiva tikar och aborter, samt en tendens till fler aborter i seropositiva kennlar, kunde inget samband mellan antikroppstitrar och reproduktionsstörningar upptäckas.

2005 studerades 27 avelstikar (Ronsse et al.) med avseende på hur brunstcykel, kennelstorlek, antikroppstitrar vid försökets början, parning samt dräktighet kan påverka serologin samt den virala utsöndringen. Dessutom studerades det huruvida det finns något samband mellan reproduktionsstörningar och CHV-1-titrar samt virusutsöndring. 47 % av de parade tikarna (dvs. sju av totalt 15 parade djur) uppvisade reproduktionsstörningar (infertilitet, resorption respektive mumifikation), och på antikroppstitrarna kunde en sänkning under tidig eller sen diöstrus noteras hos fem individer. Något signifikant samband mellan ålder och reproduktionsstörningar kunde inte fastställas, dock en tendens av ökade reproduktionssvårigheter hos tikar över fem år. Med en ökande kennelstorlek (>20 djur) sågs också en signifikant ökning av antikroppstitrar hos tikarna, vilket dock inte kunde kopplas samman med infertilitet eller reproduktionsstörningar.

Diagnostik

CHV-1-infektion kan fastställas efter postmortemfynd, med hjälp av virusisolation eller genom detektion av förhöjda serumantikropps nivåer, ofta i så kallade parprover (två blodprover tagna med ca 14 dagars mellanrum, vilket möjliggör detektion av latent infekterade djur som befinner sig i akutfas).

Dock anser Ronsse et al. (2005) att man borde upprepa all serologisk provtagning, även den som utförs med så pass känsliga tekniker som nyframtagna ELISA-metoder, eftersom studien visat på antikroppsfluktationer hos infekterade djur. Felaktiga slutsatser kan annars komma att dras gällandes djurs infektionsstatus. Man bör dessutom ha virusets dåliga immunogena egenskaper i åtanke, och det faktum att individer kan vara latent smittade utan att påvisa antikroppar i blodet eller kliniska tecken på sjukdom, när serologiska tester utförs.

Vaccin

I Europa finns sedan 2001 ett vaccin tillgängligt på marknaden. Vaccinet ger inget skydd mot själva virusinfektionen, utan ska ges till dräktiga tikar för att få upp antikropps nivåerna i blodet till så pass höga nivåer, att de genom överföring via råmjölken kan skydda valparna (SVA, 2007; FASS, 2006).

Vaccinets skyddande effekt undersöktes i en studie 2001 (Poulet et al.), där sex av tolv dräktiga SPF-tikar (Specific Pathogen Free) injicerades sammanlagt två gånger med vaccinet, första gången ca tio dagar efter parning och andra gången ca tio dagar innan förväntad nedkomst. Tre dagar efter födseln inokulerades samtliga valpar oralt samt nasalt med CHV-1. Inget fall av CHV-1-infektion kunde konstateras bland valparna till de vaccinerade tikarna (resultatet baserat på virusisolation samt PCR), medan 18 av 29 valpar i den ovaccinerade gruppen dog av virusinfektionen. I ett fälttest (89 redan CHV-1-infekterade tikar, varav 61 vaccinerades) från samma studie kunde författarna dessutom visa på en högre frekvens av dräktighet hos de vaccinerade tikarna (82 % jämfört med 67,9 %), samt på ett signifikant lägre antal dödsfall under tiden från födsel till avvänjning bland de valpar som fått antikroppar med

råmjölken. Dessutom uppvisade dessa valpar en högre medelvikt än de ovaccinerade av samma ras.

Vaccinering av tiken under dräktigheten verkar alltså inte bara skydda de neonatala valparna från att infekteras postpartum, utan verkar också vara skyddande för fostren.

DISKUSSION

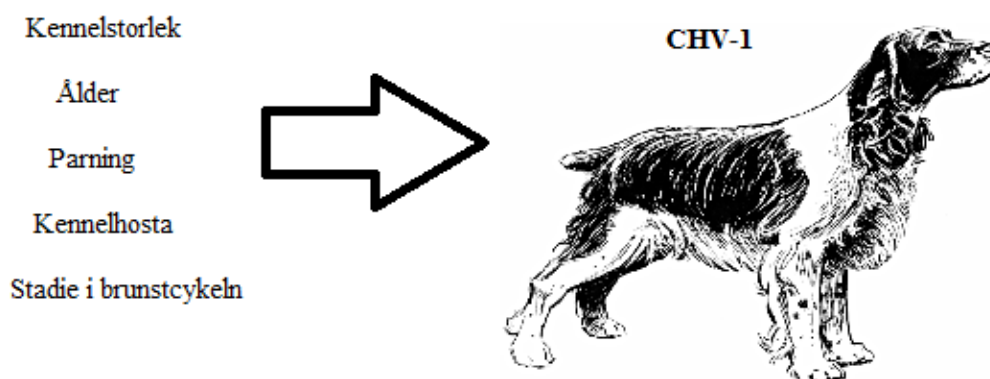
Målet med uppsatsen var att kunna ringa in de riskfaktorer som enligt litteraturen ökar prevalensen av CHV-1 hos hundar. Eftersom studier visat på en bred spridning av viruset i hundpopulationer i många olika länder (Reading & Field, 1998; Ronsse et al., 2000; Dahlbom et al., 2009), och då smittan tros vara enzootisk (Reading & Field, 1998; Ronsse et al., 2005), är det viktigt att kunna registrera och undvika samt eventuellt eliminera de omständigheter under vilka risk för nysmitta eller reaktivering av latent herpesvirus föreligger.

De riskfaktorer som litteraturen uppmärksammat redovisas i Figur 1. Att kennelstorlek är av hög signifikans för prevalensen av CHV-1 kan tyckas väntat (Ronsse et al., 2004, 2005). Ett ökat antal djur som lever tillsammans på samma yta ökar spridningen av smittämnen. Finns dessutom latent smittbärare, kan en recirkulation av viruset ske vid reaktivering, och ej tidigare smittade individer kan då nyinfekteras. Större kennlar kan dessutom mer frekvent kopplas samman med sämre hygieniska förhållanden, vilket också torde öka risken för smitta.

Att kennelhosta utgör en riskfaktor för hundar att drabbas av CHV-1 har klargjorts i flera studier. Frekvensen av kennelhosta kan både kopplas samman med storleken på kenneln och med de rådande hygieniska förhållandena (Poulet et al., 2001; Ronsse et al., 2004). Kawakami et al. (2010) beskriver i sin studie ett allvarligt utbrott av kennelhosta på en klinik, orsakat av CHV-1. Eftersom många hundar på djursjukhus ligger under behandling, och inte sällan är svaga och immunsupprimerade, så är de särskilt mottagliga för en herpesinfektion, som därmed kan spridas snabbt. Dessutom kan virus hos latent infekterade djur som behandlas med immunnedsättande läkemedel reaktiveras, och andra individer i dess närhet kan nysmittas när viruset då på nytt utsöndras.

Därför föreslår författarna att man bör överväga vaccinering av immunsupprimerade djur på kliniker. Även om en vaccinering inte förhindrar infektion, så kan den minimera virusutsöndringen från smittade djur, och därmed minska smittspridningen.

Åldern samt parningsstatus hos djuren befinnes också vara signifikant för seroprevalensen (Ronsse et al., 2004, 2005), men med vissa skillnader mellan könen. Oavsett om tikarna tidigare parats eller ej så ökar seroprevalensen av CHV-1 med åldern, medan ökningen hos handjuren endast kan ses de djur som parats. Ronsse et al. (2004) förklarar mönstret med att tikar oftare hålls i större antal och i högre grad tillsammans, medan handjur generellt hålls i färre antal och då separat från resten av gruppen.



Figur 1. Riskfaktorer som anses öka seroprevalensen för CHV-1 hos hundar (Illustration: Pearson Scott Foresman).

Den oronasala spridningen av viruset får därmed stor betydelse i de större tik-grupperna, medan hanarna kanske främst smittas venerealt. Puberteten verkar dessutom ha inverkan på antikroppstitrarna, då studien också visar på en ökning i seroprevalens hos tikar under deras två första levnadsår. Att ingen hund under sex månaders ålder är seropositiv tyder enligt författarna på att herpesvirusinfektionen påverkas av hormonella betingelser, där både själva infektionen, men också antikropsproduktion och reaktivering av virus, kan relateras till hormonproduktionen hos djuren. Lite är dock känt om könshormonernas effekt på CHV-1, och författarna föreslår mer forskning kring ämnet. Likväl måste man ta i beaktelse att de yngre djuren faktiskt inte varit utsatta för smittrycket under lika lång tid som de äldre djuren, och att de av den enkla anledningen inte visar upp tecken på virusinfektion.

Ronsse et al. (2004) kan i sin studie uppmäta något förhöjda antikroppstitrar hos tikar under östrus. Dock kan i samma studie signifikant lägre titrar konstateras under tidig diöstrus. Författarna föreslår att sänkningen beror på att djuren antingen är fria från viruset vid mätillfället, eller att en reaktivering faktiskt inte sker lika ofta under diöstrus som under resten av reproduktionscykeln. I sin uppföljande studie (Ronsse et al., 2005) noteras återigen en liknande titersänkning under tidig diöstrus, dock inte av samma signifikans. Ändå bör en slutsats om att tikarnas hormonella status påverkar latensen, och därmed reaktiveringen av CHV-1, kunna dras. De tikar som uppvisar denna titersänkning under diöstrus har ofta problem med fertiliteten (resorption eller mumifikation). Författarna jämför sina resultat med Poulet et al. (2001), där en vaccination av tikarna ger upphov till förhöjda seroprevalenser under östrus och diöstrus. I försöket kan sedan de tikar som vaccinerats, och alltså haft dessa förhöjda antikropps nivåer i blodet under bland annat diöstrus, uppvisa en högre dräktighetskvot än de djur som inte vaccinerats. Alltså så verkar lägre antikroppstitrar under östrus och diöstrus vara en riskfaktor för dräktiga tikar.

Att spridningen av CHV-1 i världen är stor råder det idag ingen tvivel om. Eftersom provtagningen kan innebära svårigheter, där endast individer som befinner sig i akutstadiet utsöndrar viruset (efter nyinfektion eller reaktivering), kan slarvigt utförda tester enkelt ge upphov till felaktigt negativa resultat (Ronsse et al., 2005). Mörkertalet infekterade hundar kan därför antas vara stort. Av den orsaken att smittan inte bara kan ge upphov till de dramatiska neonatala dödsfallen eller dödfödsel av valpar, är det inte säkert att drabbade

kennelägare rapporterar in eller vidare undersöker de mer subtila sjukdomstecken där exempelvis antalet födda valpar per kull sjunkit på grund av fosterresorption.

Det verkar vara svårt, om inte omöjligt, att helt bli av med CHV-1 i en redan smittad hundpopulation. Att vaccinera dräktiga tikar från ”problemkennlar”, där CHV-1 cirkulerar bland djuren och latent bärare finns, torde vara den bästa åtgärden för att skydda foster och neonatala. Poulet et al. (2001) visar att förhöjda antikropps nivåer hos tiken verkar skyddande på både foster och neonatala. Liknande resultat har senare också konstaterats (Chabchoub et al., 2006), där de tikar som vaccinerats en respektive två gånger under dräktigheten uppvisade en högst signifikant skillnad i neonatal dödlighet jämfört med kontrollgruppen. Tikar som erhöll två doser vaccin uppvisar bäst resultat. Med stöd av ovanstående studier så torde, för bästa effekt, en tvåfaldig distribution av profylaxet rekommenderas.

Skulle en ovaccinerad tik nyinfekteras eller undergå en reaktivering under dräktigheten finns det en risk för fosterpåverkan, men också för att de nyfödda valparna smittas. För att försöka hjälpa infekterade nyfödda verkar, enligt Wiebe och Howard (2009), understödjande behandling med hydrering och tillförsel av näringsämnen utgöra det vanligaste tillvägagångssättet. Att med hjälp av exempelvis värmelampor eller värmeplattor höja valparnas kroppstemperatur över 37°C (98,6°F), och på så sätt försöka förhindra replikation samt sakta ner virusets spridning i kroppen, är också en metod för att försöka hjälpa smittade neonatala. Om tiken tidigare varit utsatt för smitta, så kan man möjligen också ge de neonatala sedan tidigare sparad serum från modern, innehållandes antikroppar mot CHV-1. Detta kan kanske avhjälpa de kliniska symtomen, men kan inte förhindra att en latent infektion etableras hos valparna. Eventuellt kan humanmedicin mot neonatal herpesinfektion ges till valparna, men doseringen är svår och metoden är inte väl utprövad.

Är en kennel fri från CHV-1 så ligger det naturligtvis i ägarens intresse att se till att den bibehålls så. Först och främst bör introduktionen av nya flockmedlemmar ske på vederhäftigt sätt. Den nya individen bör sättas i karantän alternativt isoleras, under det att seroprevalensen mäts under upprepade tillfällen. Detta för att fånga upp de djur som uppvisar variationer i antikropstitrar (Ronsse et al., 2005). Kanske kan en reaktivering då också ”framtvingsas” hos latent smittade individer, i det att ett miljöbyte skett och djurets situation och rutiner ändrats. Eftersom herpesmitta enkelt sprids, enligt upprepade studier särskilt lätt oronasalt (Okuda et al., 1993; Ronsse et al., 2005), kan det vara en god idé att isolera dräktiga tikar något. Ett hundmöte på den dagliga promenaden kan annars komma att resultera i en nysmitta, och därmed göra så att foster- och/eller neonatala skadas allvarligt. Liksom Ronsse et al. (2004) finner i sin studie, så är användandet av känt friska djur för avel grundläggande för att behålla en frisk hundpopulation.

LITTERATURFÖRTECKNING

Sveriges veterinärmedicinska anstalt (SVA). Infektionssjukdomar hos hund (herpesvirus). [online] (2007-01-23).

Tillgänglig:<http://www.sva.se/sv/navigera/Djurhalsa/Hund/Infektionssjukesomar/Herpesvirus/> [2011-03-20]

FASS. Immunologiska medel för canidae (vaccin mot hundherpesvirus, inaktiverat). [online] (2006-03).

Tillgänglig:http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk.jsp?NplID=20010326000015&DocTypeID=4&UserTypeID=1 [2011-03-18]

Carmichael, L.E., Squire, R.A. & L. Krook (1965). Clinical and pathologic features of a fatal viral disease of newborn puppies. *American Journal of Veterinary Research*, 26, 803-814.

Chabchoub, A., Kallel, F., Haddad, S., Landolsi, F, Rmili, M. & Van Gool, F. (2006). Canine herpes virus infection: evaluation of vaccine efficiency (inactive vaccine) in reproductive bitches with 2 different protocols, field trial. *Revue Méd. Vet.*, 157;12, 573-578.

Dahlbom, M., Johnsson, M., Myllys, V., Taponen, J & Andersson, M. (2009). Seroprevalence of Canine Herpesvirus-1 and *Brucella canis* in Finnish Breeding Kennels with and without Reproductive Problems. *Reprod Dom Anim*, 44, 128-131.

Hashimoto, A., Hirai, K., Suzuki, Y & Fujimoto, Y. (1983). Experimental transplacental transmission of canine herpesvirus in pregnant bitches during the second trimester of gestation. *American Journal of Veterinary Research*, 44(4), 610-614.

Hashimoto, A., Hirai, K., Yamaguchi, T. & Fujimoto, Y. (1982) Experimental transplacental infection of pregnant dogs with canine herpesvirus. *American Journal of Veterinary Research*, 43(5), 844-850.

Hill, H. & Maré, C.J. (1974). Genital disease in dogs caused by canine herpesvirus. *American Journal of Veterinary Research*, 35(5), 669-672.

Kawakami, K., Ogawa, H., Maeda, K., Imai, A., Ohashi, E., Matsunaga, S., Tohya, Y., Ohshima, T. Mochizuki, M. (2010). Nosocomial Outbreak of Serious Canine Infectious Tracheobronchitis (Kennel Cough) Caused by Canine Herpesvirus Infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 48, 1176-1181.

- Kojima, A., Fujinami, F., Takeshita, M., Minato, Yamamura, T., Imaizumi, K. Okaniwa, A. (1990). Outbreak of Neonatal Canine Herpesvirus Infection in a Specific Pathogenfree Beagle Colony. *J. Vet. Sci.*, 52(1), 145-154.
- Ledbetter, E.C., Kim, S.G., Dubovi, E.J, Bicalho, R.C. (2009). Experimental reactivation of latent canine herpesvirus-1 and induction of recurrent ocular disease in adult dogs. *Veterinary Microbiology*, 138, 98-105.
- Miyoshi, M., Ishii, Y., Takiguchi, M., Takada, A., Yasuda, J., Hashimoto, A., Okazaki, K. & Kida, H., (1999). Detection of Canine Herpesvirus DNA in the Ganglionic Neurons and the Lymph Node Lymphocytes of Latently Infected Dogs. *J. Vet. Med. Sci.*, 61(4), 375-379.
- Okuda Y., Ishida K., Hashimoto A., Yamaguchi T., Fukushi H., Hirai K., Carmichael LE. (1993). Virus reactivation in bitches with a medical history of herpesvirus infection. *Americal Journal of Veterinary Research*, 54(4), 551-554.
- Poste, G. & King, N. (1971). Isolation of a herpesvirus from the canine genital tract: association with infertility, abortion and stillbirths. *Vet Rec.*, 88(9), 229-233.
- Poulet, H., Guigal, P.M., Soulier, M., Leroy, V., Fayet, G., Minke, J & Chappuis Merial, G. (2001). Protection of puppies against canine herpesvirus by vaccination of the dam. *Veterinary Record*, 148, 691-695.
- Reading, M.J, & Field, H.J. (1998). A serological study of canine herpes virus-1 infection in the English dog population. *Archives of Virology*, 143, 1477-1488.
- Ronsse, V., Verstegen, J., Onclin, K., Guiot, A.L., Aeberlé, C., Nanwynck, H.J. & Poulet, H. (2002). Seroprevalence of Canine Herpesvirus-1 in the Belgian Dog Population in 2000. *Reprod Dom Anim*, 37, 299-304.
- Ronsse, V., Verstegen, J., Onclin, K., Farnir, F. & Poulet, H. (2004). Risk factors and reproductive disorders associated with canine herpesvirus-1 (CHV-1). *Theriogenology*, 61, 619-636.
- Ronsse, V., Verstegen, J., Thiry, E., Onclin, K., Aeberlé, C., Brunet, S. & Poulet, H. (2005). Canine herpesvirus-1 (CHV-1): clinical, serological and virological patterns in breeding colonies. *Theriogenology*, 64, 61-74.
- Wiebe, V.J. & Howard, J.P. (2009). Pharmacologic Advances in Canine and Feline Reproduction. *Topics in Companion and Animal Medicine*, 24(2), 71-99.