

# Elakartad katarralefeber - orsak, verkan och konflikt

*Mikaela Nilsson*



---

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 48

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2011

---





## **Elakartad katarralfeber – orsak, verkan och konflikt**

Malignant catarrhal fever – cause, action and conflict

*Mikaela Nilsson*

**Handledare:**

Jens Jung, SLU, Institutionen för husdjurens miljö och hälsa

**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:** Mikaela Nilsson

**Serienamn, delnr:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011:48

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

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

**Nyckelord:** Elakartad katarralfeber, nötkreatur, infektion, AIHV-1, OvHV-2, gnu, massaj, Afrika, konflikt, vaccin, immunopatologi

**Key words:** Malignant catarrhal fever, cattle, infection, AIHV-1, OvHV-2, wildebeest, masai, Africa, conflict, vaccine, immunopathology



# Innehållsförteckning

Sammanfattning .....	1
Summary .....	2
Inledning .....	3
Material och metod.....	3
Litteraturoversikt .....	3
Etiologi .....	3
Utbredning .....	4
Epidemiologi och smittvägar.....	4
Konflikt mellan vilda djur och människan.....	5
Symptom och patologi .....	6
Patogenes .....	6
Virusdifferentiering .....	9
Vaccination .....	9
Diskussion .....	10
Skillnad i incidens.....	10
Undvika reservoarer.....	10
Känslighet hos olika raser.....	11
Tillgängligt vaccin .....	11
Balans mellan boskapshållning och turism .....	11
Får i Kenya kan bära på OvHV-2.....	12
Slutsats .....	12
Referenser:.....	13



## Sammanfattning

Elakartad katarrafieber är en dödlig sjukdom hos nötkreatur som orsakas av herpesvirus från får eller gnuer. I områden där båda virusvarianterna finns kan man skilja dem åt genom PCR-metoder. Sjukdomen verkar bero på en virusorsakad obalans i immunförsvaret och karaktäriseras av infiltration och ansamling av CD8<sup>+</sup> T-lymfocyter. Infekterade celler kan omvandlas till "large granular lymphocytes" som orsakar celldöd i flera olika vävnader. Infekterade djur har också lägre nivåer av IL-2, vilket påverkar aktiveringen av immunförsvarets T-lymfocyter negativt. I delar av Afrika där det finns stora gnupopulationer förekommer sjukdomen till stor del säsongvis, företrädesvis under gnuernas kalvningssäsong. Sjukdomen är där en del av en konflikt mellan tamdjur och de vilda djuren som bottnar i både konkurrens om resurser, men också i en rädsla för smittspridning. Det finns ännu inget effektivt vaccin och det enda sättet att undvika sjukdom är idag att undvika kontakt mellan reservoarer och känsliga värdjur.

## Summary

Malignant catarrhal fever is a lethal disease in cattle caused by mainly two types of herpes virus which reservoirs are sheep and wildebeest, respectively. In affected areas the two types of virus can be differentiated by PCR. The disease is characterized by low levels of IL-2, which is necessary for the activation of T-cells of the immune system. The disease is also characterized by infiltration and accumulation of CD8<sup>+</sup> T-cells. Infected cells can turn into "large granular lymphocytes" which cause necrosis in several different tissues. Areas where the density of wildebeest is high have outbreaks of the disease among cattle particularly during the calving season of the wildebeest. This is probably due to wildebeest calves which are considered to be shedders of the virus. There is yet no effective vaccine against the disease and the only way to avoid outbreaks among cattle is to separate them from wildebeests, but that also means pastoralists must avoid the areas with the best grass and water supplies. Hence, the disease is part of a conflict between wild animals and the cattle owners.



## Inledning

Elakartad katarrafieber är en sjukdom som förekommer hos idisslare i hela världen. Det mest drabbade djurslaget är nötkreatur där sjukdomen ofta får dödlig utgång. Sjukdomen orsakas av flera typer av virus, men framför allt av OvHV-2 (Ovine herpesvirus type 2) där får är reservoar och AIHV-1 (alcelaphine herpesvirus type 1) där gnu är reservoar.

AIHV-1 som sjukdomsorsak förekommer endast i delar av Afrika. Där kan sjukdomen vara en viktig orsak till död hos boskap och till ekonomiska förluster för boskapsskötare. Sjukdomen skapar också en konflikt mellan boskapsskötare och naturvård i dessa områden eftersom reservoarerna för viruset, gnuerna, betar på de marker där många boskapsskötare skulle föredra att ha sina djur.

Syftet med den här litteraturstudien var att ta reda på hur sjukdomen elakartad katarrafieber påverkar djur och människor i de drabbade delarna av Afrika, samt att undersöka vilka åtgärder som kan vidtas för att minska de problem som ger upphov till konflikten mellan vilda djur och människor till följd av denna sjukdom.

## Material och metod

För informationssökning använde jag databaserna PubMed med sökorden (malignant catharral fever AND reservoir AND wildebeest AND AIHV), (pastoralists AND kenya AND malignant catarrhal fever), (ovine AND herpesvirus AND kenya), samt Wildlife & Ecology Studies Worldwide (EBSCO) och ISI Web of Knowledge med sökorden (kenya AND (farming OR pastoralism) AND livestock AND land use). Vidare läste jag även läroböcker inom mikrobiologi och immunologi. Grunden till mina informationssökningar är att jag ville hitta information om sjukdomens art i Afrika och jag föredrog därför artiklar om AIHV-1 istället för OvHV-2. Jag ville också ha information om hur man håller sin boskap i den här delen av världen och om hur människorna där uppfattar sjukdomen. Under min resa i Kenya med SLU:s kurs i bevarandebiologi frågade jag också lokalbefolkningen om sjukdomen och hur de upplever den.

## Litteraturöversikt

### Etiologi

Etiologin till elakartad katarrafieber (Malignant catarrhal fever, MCF) är virustyperna OvHV-2 och AIHV-1 som tillhör familjen *Herpesviridae* och subfamiljen *Gammaherpesvirinae*. Dessa virus är höljförsedda DNA-virus som replikerar i cellkärnan och har förmågan att orsaka latent infektion. Gammaherpesvirus infekterar T- och B-lymfocyter och kan ge en latent infektion i dessa (Quinn et al., 2001). Herpesvirus är värdspecifika och orsakar vanligen ingen skada i sin naturliga värd, men kan ge allvarlig sjukdom hos andra djurarter.

## Utbredning

Den naturliga reservoaren för OvHV-2 är får. Detta virus förekommer i hela världen. AIHV-1, vars reservoar är gnu (*Connochaetes taurinus*) (Herring et al., 1989), förekommer naturligt och endemiskt i Afrika (Quinn et al., 2001). AIHV-1formen av sjukdomen kan också uppkomma i djurparker som håller gnu tillsammans med djur som är känsliga för viruset (Quinn et al., 2001).

Elakartad katarraleber orsakar problem i Afrika och Indonesien, men även i USA där den drabbar framför allt bison. Sporadiska fall av sjukdomen förekommer också i Sverige och i övriga Europa (SVA, 2009) och den har även setts på andra djurslag såsom hjort och svin (Meier-Trummer et al., 2009). Studier på andra djurslag tyder på att det finns flera typer av gammavirus som inte är lika virulenta som OvHV-2 och AIHV-1. En virustyp som hittades hos en art av antilop orsakade dock MCF hos kanin (Flach et al., 2002).

Virus har isolerats från kenyanska gnuer och sedan ympats på amerikanska nötkreatur. I försöket där detta testades användes 53 nötkreatur varav 47 djur blev allvarligt sjuka och 28 av dessa dog. Detta visar att gnuformen av sjukdomen skulle kunna bli ett problem även utanför den afrikanska kontinenten om man importerar infekterade gnuer (Kalunda et al., 1981).

## Epidemiologi och smittvägar

Människor som lever i de delar av Afrika där det finns stora gnupopulationer och framförallt i de delar där gnuerna vanligen kalvar upplever att elakartad katarraleber är ett problem (Bedelian et al., 2006; Daniel Naurori, personligt meddelande, 11 mars 2011). Bland lokalbefolkningen tror man att viruset sprids till boskapen via gnukalvarna och deras fostervätskor vid kalvarnas födsel (Daniel Naurori, personligt meddelande, 11 mars 2011).

Man har sett att gnukalvar utsöndrar cellfritt och cellassocierat virus via nossekret och kalvarna är således en smittorisk för tamboskap (Mushi et al., 1981). Viruset sprids i gnupopulationen genom att kalvarna smittas strax efter födseln (OIE, 2009). Vissa menar att virusutsöndringen beror på att viruset replikerar i näshålan hos kalvarna. Man tror även att viruset kan replikera i hornhinnan då man också har detekterat virus i ögonsekret (Mushi et al., 1981). Gnukalvar utsöndrar virus under sina första levnadsmånader. Forskare har lyckats isolera specifika antikroppar, sekretoriska IgA, mot viruset i nossekret hos gnukalvar, men endast hos kalvar äldre än tre månader. Ju äldre gnukalvarna blev desto större andel kalvar hade produktion av antikroppar mot viruset. I serum har man dock funnit antikroppar även hos yngre individer, men dessa antikroppar verkar inte kunna motverka virusutsöndringen i näshålan (Mushi et al., 1981). Troligen inducerar virusreplikationen i näshålan en lokal produktion av sekretoriska antikroppar som hjälper individen att motverka infektionen och virusutsöndringen. En aktiv lokal produktion av antikroppar i näshålan verkar vara nödvändig för att individen ska kunna kontrollera viruset och man tror att det är anledningen till att utsöndringen av virus upphör när kalvarna blir äldre (Mushi et al., 1981). Bärarskapet är däremot livslångt (OIE, 2009). Teorin stämmer med den säsongsvariation man ser vad gäller utbrotten av MCF som framför allt uppkommer under de första månaderna av gnuernas kalvningssäsong (Mushi et al., 1981).

En teori är att virusets predilektionsställe för replikation är hornhinnan. Då denna är sparsamt vaskulariserad skulle antikropparna som har hittats i blodet inte kunna träffa på viruset och därmed inte kunna neutralisera det. Virus skulle då utsöndras med tårvätskan och spridas till näshålan via tårkanalen och på så vis utsöndras via nossekret (Mushi et al., 1981). På får har man visat att replikation av OvHV-2 kan ske i epitelceller i lungornas alveoler och under virusutsöndring hittade man epitelceller med replikerande virus i fårens nossekret (Taus et al., 2010).

### *Nötkreatur är slutvärdar (dead end hosts)*

Tecken på att virus sprids mellan nötkreatur har inte påträffats, trots att även de infekterade och sjuka nötkreaturen utsöndrar virus. De utsöndrar dock inte fria viruspartiklar utan bara cellassocierat virus (Mushi et al., 1981) och nötkreatur anses vare så kallade "dead end hosts" för smittan (OiE, 2009). I försök har man lyckats infektera djur genom intratrakeal intubation och via aerosol, vilket man tror skulle kunna gestalta den naturliga infektionsvägen för viruset. Man lyckades inte sprida smittan genom kontakt mellan sjuka och friska nötkreatur som hölls tillsammans i upp till två månaders tid (Kalunda et al., 1981).

Gnukalvar, som har en period då de utsöndrar cellfritt virus, skulle alltså vara orsaken till smittspridning (Mushi et al., 1981). Betesmarker där unga kalvar befunnit sig kan vara en smittorisk för boskap eftersom cellassocierat virus överlever upp till 72 h utanför värden och cellfritt virus kan överleva upp till 13 dagar i en gynnsam miljö. Vid exponering för solljus eller i torr miljö inaktiveras dock viruset snabbt (OiE, 2009).

### **Konflikt mellan vilda djur och människan**

I området Mara i Östafrika är hållningen av boskap en viktig inkomstkälla för massajer (Nyariki et al., 2009). Det är därför av vikt för dessa människors försörjning att de har friska djur som inte hotas av förödande sjukdomar såsom MCF.

Under juni till oktober pågår torrperioden i området Mara och då brukar boskapsskötarna driva sina djur mot mer frodiga områden där det finns vatten och bete (Nyariki et al., 2009). Vilda djur som elefanter, gnuer och zebror konkurrerar med tamboskapen om både

betes- och vattenresurser och kan dessutom överföra sjukdomar till dessa. Man tvingas också förflytta sin boskap för att undvika kontakt med exempelvis gnu som annars riskerar att sprida sjukdomar som elakartad katarralfeber till ramdjuren (Daniel Naurori, personligt meddelande, 11 mars 2011).



Maasai Mara

Foto: Mikaela Nilsson

Enligt en studie av Bedelian et al., (2006) rankades elakartad katarralfeber som en av de fyra viktigaste sjukdomarna av boskapsskötare i området Isinya Division i Nairobi National Park i Kenya. Andra viktiga sjukdomar var East Coast Fever, mul- och klövssjuka och mjältbrand. Hur högt MCF rankades skilde sig i olika områden. Människor i områden med mycket gnu rankade sjukdomen som viktigare än de som levde i områden som inte hade mycket gnu. Man ansåg

också att sjukdomen var ett säsongsbetonat problem då sjukdomen framför allt uppkommer under gnuernas kalvningsperiod. De som bodde i områden där gnuer kom för att kalva upplevde MCF som ett problem. I samma studie frågades människor i området om vilken sjukdom som var den mest kostsamma som kunde drabba deras boskap. Då rankades MCF lågt eftersom att ingen behandling finns och utgifter för veterinärhjälp och läkemedel behövdes därför inte. Dock förlorade boskapsskötarna inkomst om deras djur blev sjuka i MCF genom att djuren då måste säljas så snabbt som möjligt efter insjuknande och till ett lägre pris. Enligt studien berodde detta till stor del på att slaktare utnyttjade situationen och gav ett lägre bud på djuren eftersom djuret ändå var döende och boskapsägarna inte hade något annat val. Enligt den intervjuade befolkningen kunde värdet på ett insjuknat djur minska med ca 50 procent jämfört med friska djur (Bedelian et al., 2006). Elakartad katarralfeber är alltså ett ekonomiskt problem i dessa områden där stora hjordar av gnuer rör sig.

Förutom att boskapen hotas av sjukdomar från de vilda djuren finns också hotet från människan mot naturen i området. Man har i området alltmer frångått de traditionella formerna av djurhållning, då man levde ett nomadiserat liv och flyttade runt med sin boskap, till att vistas i områden mer permanent. Genom att man utsätter det odlingsbara markerna för hårt tryck och att djuren får överbeta området missgynnas den biologiska mångfalden och växtresurser minskas. Det påverkar jordens fruktsamhet och på sikt kan det leda till att dessa områden omvandlas till ett ökenlandskap (Nyariki et al., 2009). Då finns det inte längre någon föda för de växtätande vilda eller tama djuren.

## Symptom och patologi

Elakartad katarralfeber hos nöt kan ge flera olika symptom såsom hög feber, ökad salivering och ökat seröst tår- och nosflöde som i ett senare skede kan övergå till en purulent form (Kalunda et al., 1981). De kan också få minskad aptit och minskad mjölkproduktion. Djurens hornhinnor kan bli grumliga och de kan även få hudulcerationer och nekros på exempelvis juver och spenar. Palperbara lymfknutor kan vara förstorade vid sjukdom och de kan också uppvisa neurologiska symptom, exempelvis koordinationssvårigheter och nystagmus. Sjukdomen kan även vara perakut. Då är det inte säkert att djuret hinner uppvisa symptom, men eventuellt kan man strax innan döden se diarré och dysenteri. Vissa individer som drabbas av sjukdomen kan återhämta sig, men sjukdomen är ofta dödlig (OIE, 2009). Vid experimentell infektion av nötkreatur med AIHV-1 utvecklade de flesta av djuren dödlig sjukdom (Herring et al., 1989).

## Patogenes

### *CD8+ celler*

Den fullständiga patogenesen för MCF är idag relativt okänd, men man har bland annat gjort studier på kanin för att försöka förstå mekanismen bakom sjukdomen bättre (Anderson et al., 2007). MCF är en immunopatologisk sjukdom och karaktäristiskt för sjukdomen är infiltration och ansamling av celler som har identifierats som CD8<sup>+</sup>-lymfocyter (Meier-Trummer et al., 2009). Hos sjuka djur går det att hitta i flera olika vävnader och de ger där upphov till diverse

vävnadsskador genom cytolys (Haig et al., 2008). CD8 är ett ytligt protein som deltar i antigenpresentation och kommunikation mellan lymfocyter och andra celler. CD8 hittas bara hos cytotoxiska T-celler (Tizard et al., 2009)

### *IL-2brist*

Bland forskare går åsikterna isär, vissa tror att ett fåtal lymfocyter infekteras, medan andra menar att anledningen till att man hittar så få celler in vivo som innehåller viralt DNA beror på att metoderna för att hitta virus är för okänsliga. Hos OvHV-2 -infekterade kor har man sett att dessa har lägre nivåer av interleukin-2, IL-2, samt en ökad aktivering av lymfocyter (Meier-Trummer et al., 2009). IL-2 är ett cytokin, en signalsubstans mellan celler. T-celler, som är en del av kroppens immunförsvar, behöver IL-2 för att aktiveras, proliferera och utöva cytotoxicitet (Tizard et al., 2009). Dessutom såg man att infekterade celler hade defekta uttryck av vissa gener kopplade till apoptos, vilket kan förklara varför T-celler ansamlas utan att naturliga apoptosmekanismer sätter in. Detta menar man skulle kunna förklara varför inte alla lymfocyter verkar vara infekterade hos djur sjuka i MCF. Man drog också slutsatsen att MCF kan vara en infektiös form av IL-2brist då man i försök på kaniner med IL-2brist sett att dessa uppvisar symptom som till stor del liknar symptomen hos kor med MCF. Artskillnader i uttryck av olika virala gener som är kopplade till exempelvis latens och tillväxtfaktorer för lymfocyter kan vara en orsak till sjukdomens olika karaktär hos olika djurslag (Meier-Trummer et al., 2009).

### *Hyperplasi av lymfocyter*

I immunopatologiska studier på kaniner som har infekterats med MCF-virus kunde man se en hyperplasi av lymfoida celler i både lymfoida och icke-lymfoida vävnader. Distributionen och preferensen för olika vävnader skilde sig något mellan OvHV-2 och AIHV-1 och de gav också upphov till olika grad av nekros. De lymfoida cellerna som infiltrerar vävnaderna på infekterade kaniner är mestadels T-lymfocyter (Anderson et al., 2007).

En teori är att hyperplasin av T-lymfocyter hos kaniner med MCF till stor del består av CD8<sup>+</sup> celler, men vissa menar att hyperplasin delvis även beror på andra T-celler. Sådana T-celler skulle kunna vara CD8<sup>-</sup> T-celler av typen natural killercell, men det skulle också kunna vara virusinfekterade celler som har fått en förändrad fenotyp och därför inte upptäcks vid detektion av CD8<sup>+</sup> T-celler (Anderson et al., 2007). En ökning av andelen CD8<sup>+</sup> celler med en samtidig minskning av CD4<sup>+</sup> celler hos kaniner infekterade med AIHV-1 sågs också i en studie av Dewal et al. (2008). Studien visade också att AIHV-1 uppvisar celltropism för CD8<sup>+</sup> mononukleära celler i blodet.

### *Large-granular lymphocytes*

Enligt en studie från 2001 bildas celler av typen LGLs (large-granular lymphocyte) vid infektion med AIHV-1. LGL, som är infekterade med virus och bär på virusgenom, har hittats då man har kultiverat infekterade lymfocyter från vävnader hos sjuka djur. Genom att injicera kaniner med LGL:s har dessa utvecklat sjukdom som liknar MCF. LGL liknar morfologiskt T- eller NK-celler och verkar cytotoxiskt på celler av flera typer (Swa et al., 2001).

## *Påverkan på intracellulära signaler*

Frånvaro av IL-2 och närvaro av den aktiverade fenotypen av LGL är kopplade till en aktivering av Lck- och Fynkinaser. Kinaser är inre signalmolekyler som aktiveras vid ett yttre stimuli på cellen. Lck- och Fynkinaser aktiveras vanligtvis vid aktiveringen av T-celler via diverse yttre cellstrukturer, såsom T-cellsreceptorer (TCR). Enligt studier överlevde T-celler som var kontroller inte utan IL-2 och utvecklade inte LGL-fenotypen, i motsats till MCF-infekterade celler (Swa et al., 2001).

Kinaserna fosforylerar intracellulära strukturer och fortleder den yttre signalen vilket till slut leder till transkription av specifika gener och produktion av proteiner som karaktäriserar en aktiv T-cell. Lck och Fyn är inaktiva hos vilande celler och är normalt bara aktiverade under begränsade perioder efter stimulering av TCR. Hos LGL som har bildats vid infektion med MCF-virus kunde man se att Lck och Fyn alltid var aktiverade, oavsett om de stimulerades med mitogena substanser eller inte. Eftersom att denna typ av kinaser även påverkas vid andra infektioner med gammaherpesvirus förefaller det troligt att de även påverkas vid elakartad katarralfeber (Swa et al., 2001).

De karaktäristiska lesioner som ses vid MCF orsakas eventuellt av att LGL som bildas vid virusinfektion verkar cytotoxiskt och orsakar en ospecifik autodestruktion av vävnader (Swa et al., 2001). Vid infektion med OvHV-2 hos bison i USA har Nelson et al. (2010) visat att lymfocyterna som ansamlas i vävnaderna vid sjukdom framförallt är cytotoxiska lymfocyter från det ospecifika immunförsvaret. Studien stödjer därför de teorier som menar att viruset gör så att immunförsvaret inte regleras normalt och att det är orsaken till sjukdom.

## *Latent infektion*

I en studie på kanin av Dewals et al. (2008) föreslår man dock att de infekterade CD8<sup>+</sup> T-cellerna som hittas i vävnader efter infektion med AIHV-1 framför allt ger upphov till latent infektion. Hos de CD8<sup>+</sup> T-cellerna kunde man med PCR amplifiera gener som kodar för uttryck av proteiner som tros medverka då virusinfektionen övergår från latent till aktiv form, men också gener associerade med latens hos en virusinfektion. Patogenesen för MCF föreslås därför börja med att viruset replikerar i en vävnad och sedan sprider sig vidare till CD8<sup>+</sup> T-celler och på så vis ger upphov till en latent infektion. Den initiala replikationen skulle i sådana fall ge upphov till immunsvaret mot sjukdomen och den tidiga proliferationen av CD8<sup>+</sup> T-celler skulle vara en del av detta första svar mot infektionen. I studien såg man att virusnivåerna i mononukleära celler i blodet var låga under inkubationsperioden, men att de ökade kraftigt dagarna innan djuren dog. De CD8<sup>+</sup> T-cellerna såg man stödde en icke-replikativ infektion. Att man strax innan döden såg en ökning av infekterade CD8<sup>+</sup> T-celler jämfört med oinfekterade CD8<sup>+</sup> T-celler föreslår man beror på att de infekterade cellerna antingen utövar en extensiv cytotoxicitet mot de oinfekterade cellerna eller att de infekterade cellerna har en högre delningshastighet än de oinfekterade (Dewal et al., 2008).

Vid sekvensering av DNA hos AIHV-1 och OvHV-2 har man sett att genomen liknar varandra, men att det finns vissa genetiska skillnader. Olika skillnader skulle kunna förklara varför de två virustyperna ger något olika sjukdomsbild (Anderson et al., 2007).

## Virusdifferentiering

Genom utvecklingen av PCR-metoder kan man idag upptäcka mycket små mängder virusgenom och det ger också en möjlighet att skilja virustyperna åt i områden där de förekommer. Genom sdn-PCR (single-tube nested PCR) kan man detektera och skilja på OvHV-2 och AIHV-1 i prover, vilket både är ekonomiskt och tidssparande i situationer när man ska detektera virus i prover från flera individer (Bremer et al., 2005).

Eftersom det finns flera gammaherpesvirus än OvHV-2 och AIHV-1 som förekommer hos andra djurslag (Flach et al., 2002) har en så kallad multiplex Real-Time PCR-metod utvecklats (Cunha et al., 2009). Den gör det möjligt att med en analys skilja på vilken typ av gammaherpesvirus som ett sjukdomsfall beror på utan att man behöver utföra flera parallella differentieringsmetoder. Tekniken skulle kunna användas i djurparker och dylika sammanhang där flera olika djurslag blandas och där identifiering av smittkällan kan vara av stor vikt (Cunha et al., 2009).

## Vaccination

Svårigheten med bekämpning av elakartad katarraleber är idag att man ännu inte har lyckats utveckla något tillförlitligt vaccin mot viruset (OiE, 2009). Man har försökt skapa vaccin både genom levande och inaktiverat AIHV-1, men försöken har misslyckats. Vaccinen gav upphov till produktion av antikroppar i serum, men dessa gav inget skydd mot sjukdomen. Inaktiverat cellfritt AIHV-1 har i senare studier på kanin visat sig kunna ge ett visst skydd mot cellfritt virus när man gav virus systemiskt (Haig et al., 2008). I en studie på nötkreatur av Haig et al., (2008) testades olika typer av vacciner och olika administreringsätt för att se vad som gav bäst skydd om något alls. Djur som vaccinerades med attenuerat virus intramuskulärt två gånger, samt fick en boost intranasalt hade högst överlevnad efter infektion, jämfört med kontrollgrupper och testgrupper där vaccin gavs intravenöst och alla djur dog efter infektion.

Viruset naturliga infektionsväg antas vara intranasalt och därför testades vaccin intranasalt för att på så vis kanske ge upphov till en immunbarriär i slemhinnan. Strax efter immunisering sågs framför allt en bildning av antikroppar av typen IgA, men senare dominerade antikroppar av typen IgG1. Efter att djuren utsattes för AIHV-1 kunde man hitta viralt DNA i blod hos både kontroller och övriga, men hos gruppen med högst överlevnad hittades viralt DNA i mindre mängd än hos grupperna där djuren dog. Studien visade att djuren fick bäst skydd mot sjukdom om de hade hög koncentration av antikroppar i nossekret och i blodplasma, men att de inte nödvändigtvis skyddades från infektion. En hypotes är att djuren som överlevde hade lägre mängd virus genom att de hade utvecklat ett immunsvaret mot dessa efter immuniseringen och på så vis förhindrades utvecklingen av letal sjukdom. Produktion av antikroppar i nosslemhinnan gav skydd åt djuren som infekterades med virus intranasalt, men gav inget skydd när virus injicerades intravenöst. Slutsatsen av studien var att man kan immunisera djur mot elakartad katarraleber genom attenuerat vaccin som ges intramuskulärt, men att fler studier krävs (Haig et al., 2008).

## Diskussion

### Skillnad i incidens

Även om elakartad katarrafieber inte är en utbredd sjukdom i Sverige (SVA, 2009) är det en sjukdom som kan ha stor betydelse i delar av världen där förlusten av en ko kan vara katastrofal. Incidensen av sjukdomen skiljer sig mellan exempelvis Europa och östra Afrika, vilket jag inte har hittat någon förklaring på. Det är visserligen två olika typer av virus som orsakar sjukdomen i respektive områden, men inga data som jag har sett har visat på att AIHV-1 skulle vara mer virulent och sjukdomsframkallande än OvHV-2. Det finns dock påståenden som säger att OvHV-2 har en mer sporadisk natur (Mirangi & Kang'ee, 1997). En skillnad mellan Sverige och dessa områden skulle kunna vara att vi sällan håller virusreservoaren får tillsammans med nötkreatur. I Sverige brukar de flesta lantbrukare idag vara mer specialiserade och inte ha flera djurslag, medan man i dessa länder tenderar att hålla flera djurslag tillsammans. Områden där man har problem med AIHV-1 är också de områden där reservoarer, det vill säga gnuer, och tamboskap har större sannolikhet att mötas (Bedelian et al, 2006). En orsak till en högre incidens skulle därför kunna vara att man i dessa områden inte har lyckats skilja känsliga djur och reservoarer åt.

### Undvika reservoarer

Eftersom det finns en konkurrens mellan tamboskap och vilda betesdjur vad gäller bete och vatten kan man förstå att situationer där dessa djur kommer i kontakt med varandra inträffar. Boskapsskötarna vill naturligtvis att deras boskap ska få tillgång till ett bra bete, men då uppstår risken att djuren kommer i kontakt med virusreservoarer och kan bli dödligt sjuka. Bästa sättet att undvika sjukdomsutbrott hos sina djur innan ett tillräckligt bra och tillgängligt vaccin har tillverkats verkar vara att undvika att vilda djur och tama nötkreatur kommer i kontakt under framför allt gnuernas kalvningssäsong. Mycket tyder på att det är just under denna period som risken för sjukdom är som störst, dels för att det är under denna period som lokalbefolkningen upplever sjukdomen som ett hot (Bedelian et al., 2006) och dels för att det är gnukalvarna som utsöndrar virulenta virus (Mushi et al., 1981). Under denna period måste boskapsskötarna välja ett sämre bete för att hålla sig undan de stora gnujordarna. Kompromissen lönar sig kanske ändå med tanke på hur mycket man kan förlora på att djuren blir sjuka och dör (Bedelian et al, 2006). Man måste alltid väga risken mot nyttan. I områden som kan drabbas av torka kan man tänka sig att i svåra torrperioder, då konkurrensen mellan människans djur och de vilda djuren hårdnar, måste man ändå ta risken att beblanda djuren eftersom det inte finns några andra alternativ. Enligt traditionell boskapshållning hos massajer har man ett nomadiserat sätt att sköta sina djur. Man driver dem till platser där bete och vatten finns och håller dem undan vilda djur. För att undvika sjukdom har man förr kunnat undvika att beblanda sin boskap med vilda herbivorer som kan sprida sjukdom, men i takt med att mer mark tillägnas odling finns det inte tillräckligt stora ytor för att de ska kunna skydda sina djur på det sättet. Eftersom att territorierna minskar måste man finna nya sätt att undvika sjukdomar som kan spridas mellan djuren. Det är inte bara elakartad katarrafieber som riskerar att spridas mellan djur utan också sjukdomar som mul-och klövsjuka och East Coast Fever med flera (Nyariki et al., 2009). Man ska också tänka på att sjukdomar som finns hos boskap kan spridas till de vilda djuren om de hålls för tätt, vilket inte heller är önskvärt.



## Känslighet hos olika raser

Det verkar inte finnas någon tydlig rasskillnad för sjukdomskänslighet. Exempel på boskapsraser som används i Kenya är afrikansk zebu och inhemska massajboskap (Nyariki et al., 2009). När man inokulerade amerikanska nötkreatur av rasen Holstein med AIHV-1 blev en stor andel av dessa också allvarligt sjuka och flertalet avled. Samma författare berättar också att AIHV-1 som inokulerades på kor i Europa har fått liknande utfall med allvarlig sjukdom och dödsfall bland djuren (Kalunda et al., 1981). Sjukdom orsakad av AIHV-1 verkar således endast vara sällsynt i övriga världen på grund av att reservoarerna är lokaliserade till delar av den afrikanska kontinenten. Sjukdomen kan dock uppkomma i sådana situationer där olika djurslag hålls tillsammans såsom i djurparker (Dewal et al., 2008). Lösningen är också där att hålla reservoar och känsliga djur åtskilda tills man har forskat fram ett tillräckligt bra vaccin. Det skulle också kunna tänkas att man i sådana verksamheter ska tänka på att inte gå direkt från att ha kontakt med gnuerna till att klappa nötkreatur eller andra känsliga djurslag på grund av risken för kontamination av virus via nossekret på händer och kläder (Mushi et al., 1981).

## Tillgängligt vaccin

Vaccin skulle vara lösningen på flera problem och kanske även en lösning på konflikten som uppstår i områden med gnu. Vaccinforskningen mot sjukdomen går framåt (Haig et al., 2008), men mer forskning behövs. Studien av Haig et al. (2006) gav gott resultat vid intramuskulär och intranasal immunisering, men även om man lyckas få fram ett vaccin måste vaccinet vara kommersiellt tillgängligt för att det ska kunna användas i någon större utsträckning. Ett vaccin som fungerar, men som är alltför kostsamt är troligen ingen lösning för småskaliga boskapskötare på kenyanska landsbygden. I områden som har stora problem med sjukdomen skulle vaccin emellertid kunna vara en lönsam investering, eftersom man enligt studien av Bedelian et al. (2006) uppgav att man kunde förlora upp till 50 procent av värdet på ett djur som insjuknat i elakartad katarralfeber.

## Balans mellan boskapshållning och turism

Konflikten mellan djur och människor i dessa områden sträcker sig längre än till risken för spridning av sjukdom. Det är också en konflikt om livsnödvändiga resurser, där både människorna och naturen vill ha sin del. Vissa anser att de vilda djuren mest innebär problem, medan andra menar att om området används av både vilda djur och boskap får man ett mer balanserat tryck på vegetation, samt att biodiversiteten i området bevaras. Biodiversitet kan löna sig då det i vissa delar tas ut avgifter från turister som besöker området för att titta på djuren och naturen (Nyariki et al. 2009). En sådan verksamhet skulle kunna hjälpa boskapshållningen genom att de får del av intäkterna som kompensation för det de förlorar på grund av konkurrensen med viltet. Det skulle också kunna innebära en motgång för boskapshållningen om bevarandearbete och turister visar sig ge större inkomster än boskapshållning (Nyariki et al., 2009).

## Får i Kenya kan bära på OvHV-2

En annan aspekt är att man i Kenya tenderar att ha flera djurslag, till exempel nötkreatur och får, gående tillsammans (Mirangi & Kang'ee, 1997). Genom användning av PCR-metoder har man visat att får även i Kenya bär på fårets herpesvirus, OvHV-2. Omkring 90 procent av de kenyanska fåren bär på OvHV-2. Man såg ingen skillnad på områden med eller utan problem med elakartad katarralfeber orsakad av AIHV-1. Det har förekommit att får som har förflyttats till områden där elakartad



Betande nötkreatur och får, Kenya Foto: Mikaela Nilsson

katarralfeber vanligtvis inte förekommer har spridit sjukdomen till boskap (Mirangi & Kang'ee, 1997).

Det förefaller därför troligt att även OvHV-2, och inte bara AIHV-1, orsakar sjukdom hos boskap i dessa områden. Med andra ord är lösningen kanske inte bara att hålla isär boskap från gnuhjordar utan också att hålla dem skilda från fårflockar. Eftersom OvHV-2 sägs ha en sporadisk natur (Mirangi & Kang'ee, 1997) skulle det dock vara nödvändigt att använda dessa nya PCR-metoder (Cunha et al., 2009; Bremer et al., 2005) för att få fram data för att se hur många fall av elakartad katarralfeber som faktiskt beror på virus från får. Det som talar emot att får skulle stå för en stor del av sjukdomsutbrotten är sjukdomens säsongvariation som kan associeras till gnuernas kalvningssäsong (Mushi et al., 1981).

## Slutsats

Man kan konstatera att elakartad katarralfeber är en sjukdom som ligger i skymundan för många andra sjukdomar som mul-och klövsjuka och andra epizootier, men det tycks ändå vara en sjukdom som ger upphov till stora förluster i områden där den förekommer. Sjukdomen orsakar sannolikt ett stort lidande hos de insjuknade djuren, men också hos djurägarna som kan få stora ekonomiska förluster när den bryter ut. Den innebär också merjobb då boskapsskötare måste förflytta sina djur bort från platser där virusreservoarer finns. Ett effektivt och lättillgängligt vaccin är att önska då det skulle underlätta för många boskapsägare i områden där de stora gnuhjordarna passerar och det skulle också innebära att en orsak till konflikt mellan vildmarken och människan försvinner.

## Referenser:

- Anderson, I.E., Buxton, D., Campbell, I., Russell, G., Davis, W.C., Hamilton, M.J. & Haig, D.M. (2007). Immunohistochemical Study of Experimental Malignant Catarrhal Fever in Rabbits. *Journal of Comparative Pathology*, 136, 156-166
- Bedelian, Claire, Nkedianye, D. & Herrero, M. (2006). Maasai perception of the impact and incidence of malignant catarrhal fever (MCF) in southern Kenya. *Preventive Veterinary Medicine*, 78, 296-316
- Bremer, C.W., Swart, H., Doboro, F.A., Dungu, B., Romito, M. & Viljoen, G.J. (2005). Discrimination between sheep-associated and wildebeest-associated malignant catarrhal fever virus by means of a single-tube duplex nested PCR, *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 72, 285-291
- Cunha, C.W., Otto, L., Taus, N.S., Knowles, D.P. & Li, H. (2009). Development of a Multiplex Real-Time PCR for Detection and Differentiation of Malignant Catarrhal Fever Viruses in Clinical Samples, *Journal of Clinical Microbiology*, 47 (8), 2586-2589
- Dewal, B., Boudry, C., Farnir, F., Drion, P-V. & Vanderplasschen, A. (2008). Malignant catarrhal Fever induced by *Alcelaphine herpesvirus 1* Is Associated with Proliferation of CD8<sup>+</sup> T Cells Supporting a Latent Infection. *PLoS ONE*, 3(2): e1627, doi: 10.1371/journal.pone.0001627
- Flach, E.J., Reid, H., Pow, I. & Klemt, A. (2002). Gamma herpesvirus carrier status of captive artiodactyls. *Research in Veterinary Science*, 73, 93-99
- Haig, D.M., Grant, D., Deane, D., Campbell, I. & Thomson, J. (2008). An immunisation strategy for the protection of cattle against alcelaphine herpesvirus-1-induced malignant catarrhal fever. *Vaccine*, 26, 4461-4468
- Herring, A., Reid, H., Inglis, N. & Pow, I. (1989). Immunoblotting Analysis of the Reaction of Wildebeest, Sheep and Cattle Sera with the Structural Antigens of Alcelaphine Herpesvirus-1 (Malignant Catarrhal Fever Virus). *Veterinary Microbiology*, 19, 205-215
- Kalunda, M., Dardiri, A.H. & Lee, K.M. (1981). Malignant Catarrhal fever I. Response of American Cattle to Malignant Catarrhal Virus Isolated in Kenya. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, 45, 70-76
- Meier-Trummer, C.S., Rehrauer, H., Franchini, M., Patrignani, A., Wagner, U. & Ackerman, M. (2009). Malignant Catarrhal Fever of Cattle Is Associated with Low Abundance of IL-2 Transcript and a Predominantly Latent Profile of Ovine Herpesvirus 2 Gene Expression. *PLoS ONE*, 4 (7): e6265. doi:10.1371/journal.pone.0006265
- Mirangi, P.K. & Kang'ee, F.M. (1997). Detection of ovine herpesvirus 2 in Kenyan sheep by polymerase chain reaction. *Veterinary Record*, 141, 176- 177
- Mushi, E.Z., Rurangirwa, F.R. & Karstad, L. (1981). SHEDDING OF MALIGNANT CATARRHAL FEVER VIRUS BY WILDEBEEST CALVES. *Veterinary Microbiology*, 6, 281-286
- Nelson, D.D., Davis, W.C., Brown, W.C., Li, H., O'Toole, D. & Oaks, J.L. (2010). CD8<sup>+</sup>/perforin<sup>+</sup>/WC1<sup>-</sup> γδ T cells, not CD8<sup>+</sup> αβ T cells, infiltrate vasculitis lesions of American bison (*Bison bison*) with experimental sheep-associated malignant catarrhal fever, *Veterinary Immunology and immunopathology*, 136, 284- 291
- Nyariki, D.M., Mwang'ombe, A.W., & Thompson D.M. (2009). Land-use Change and Livestock Production Challenges in an Integrated System: The Masai-Mara Ecosystem, Kenya. *Journal of Human Ecology*, 26 (3), 163-173
- Swa, S., Wright, H., Thomson, J., Reid, H. & Haig, D. (2001). Constitutive activation of Lck and Fyn tyrosine kinases in large granular lymphocytes infected with the γ-herpesvirus agents of malignant catarrhal fever. *Immunology*, 102(1), 44-52.

Taus, N.S., Schneider, D.A., Oaks, J.L., Yan, H., Gailbreath, K.L., Knowles, D.P. & Li, H. (2010). Sheep (*Ovis aries*) airway epithelial cells support ovine herpesvirus 2 lytic replication *in vivo*. *Veterinary Microbiology*, 145, 47-53

Tizard, Ian R. (2009). *Veterinary Immunology – An Introduction*. 8. uppl. St. Louis, Missouri. Saunders Elsevier. Appendix 2. sid 532.

Quinn, P.J., Markey, B.K., Carter, M.E., Donnelly, W.J. & Leonard, F.C. (2001). *Veterinary Microbiology and Microbial Disease*. 1. uppl. Blackwell. Wiley

Statens Veterinärmedicinska anstalt, SVA. Djurhälsa/Nötkreatur/Endemiska sjukdomar (urval) /Elakartad katarralfeber. [online] (2009-03-18). Tillgänglig: <http://www.sva.se/sv/navigera/Djurhalsa/Not/Sjukdomar-hos-notkreatur/Elakartad-katarralfeber/> (2011-01-19)

OiE- World Organisation for Animal Health. Home/Animal Health in the World/Technical disease cards/Malignant Catarrhal Fever. [online] (2009-10). Tillgänglig: [http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal\\_Health\\_in\\_the\\_World/docs/pdf/MALIGNANT\\_CATHARRAL\\_FEVER\\_FINAL.pdf](http://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Animal_Health_in_the_World/docs/pdf/MALIGNANT_CATHARRAL_FEVER_FINAL.pdf) (2011-01-19)

Bildkällor:

Foto titelsida: Isabelle Scharin

Övriga foton: Mikaela Nilsson