



Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin  
och husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

# Afrikansk hästpest - Sjukdom och överföring



*(Foto: Filippa Jönsson, 2012)*

*Simon Wester*

*Uppsala  
2016*

*Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen*

*Delnummer i serien: 2016:87*



# Afrikansk hästpest - Sjukdom och överföring

## African horse sickness - Disease and transmission

*Simon Wester*

**Handledare:** Mikael Berg, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Examinator:** Eva Tydén, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

**Omfattning:** 15 hp

**Nivå och fördjupning:** grund nivå, G2E

**Kurstitel:** Självständigt arbete i veterinärmedicin

**Kurskod:** EX0700

**Program:** Veterinärprogrammet

**Utgivningsort:** Uppsala

**Utgivningsår:** 2016

**Serienamn:** Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

**Delnummer i serie:** 2016:87

**Elektronisk publicering:** <http://stud.epsilon.slu.se>

**Nyckelord:** Afrikansk hästpestvirus, *Culicoides*, reservoar, överföring, patogenes

**Key words:** African horse sickness virus, *Culicoides*, reservoir, transmission, pathogenesis

Sveriges lantbruksuniversitet  
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap  
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap



## INNEHÅLL

Sammanfattning .....	1
Summary .....	3
Inledning.....	5
Material och metoder .....	6
Litteraturoversikt.....	6
Historik.....	6
Virusuppbyggnad .....	6
Överföring .....	7
Vektorer.....	8
Reservoarer .....	9
Patogenes.....	10
Kliniska symtom .....	11
Patologi.....	12
Vacciner .....	13
Diskussion .....	14
Referenslista .....	16



## SAMMANFATTNING

Afrikansk hästpest är en sjukdom som främst drabbar djur ur familjen *Equidae* (hästdjur). Mortaliteten hos hästar är 90% medan åsnor och framför allt zebbor endast blir lindrigt påverkade. Sjukdomen orsakas av afrikansk hästpestvirus (AHSV) som är ett virus ur genuset *Orbivirus* och familjen *Reoviridae*. Det finns 9 serotyper av viruset varav AHSV-4 och AHSV-9 är de enda som orsakat utbrott utanför Afrika. Viruset är endemiskt i södra Afrika samt Senegal i väst och Etiopien i öster. Det har dock orsakat utbrott i Europa där Spanien och Portugal drabbats i samband med import av subkliniskt sjuka zebbor. Syftet är att undersöka vad det är för sjukdom, hur den sprids, vilka vacciner som finns tillgängliga och varför den orsakar så svår sjukdom hos hästar men inte hos zebbor.

Afrikansk hästpestvirus är ett arbovirus som sprids med hjälp av blodsugande vektorer ur genuset *Culicoides*, även kallade svidknott. Överföring sker genom att vektorn suger blod från en infekterad värd och sedan överför viruset via saliv till en annan värd. *C. imicola* anses vara den huvudsakliga vektorn för viruset och det finns en oro över vektorns fortsatta utbredning till följd av klimatförändringarna. *C. pulicaris* och *C. obsoletus* som förekommer i stora delar av Europa och sprider Blåtungaviruset tros även kunna vara kapabla att infektera och överföra Afrikanskt hästpestvirus. Slutligen har även *C. sonorensis*, som sprider blåtungaviruset i Nordamerika, visat sig vara kapabel att sprida afrikansk hästpestvirus. Zebbor är reservoarer för viruset och anses ha en viktig roll i virusets förekomst och spridning i området söder om Saharaöknen.

Det som tros vara avgörande för hur allvarliga symtom som uppstår är i vilken utsträckning endotelialceller påverkas av viruset. Påverkan av dessa celler ger upphov till ödembildning, blödningar och utgjutning i olika kroppshålor. De kliniska symtomen kan delas in i fyra olika former, nämligen hjärt-, feber-, bland- och pulmonära formen. Den pulmonära formen är den dödligaste formen ger upphov feber och andningssvårigheter pga massivt vätskeutträde i lungorna. Hjärtformen ger upphov till feber och subkutana svullnader i huvud-, bröst- och nackregionen. I allvarligare fall drabbas även tunga, läppar, kinder samt ögonlock. I blandformen ser man en kombination av hjärt- och pulmonära formen. Feberformen är den mildaste formen och ger feber, inappetens och ökad andningsfrekvens. Den ses oftast hos zebbor och hos delvis vaccinerade hästar.

Det vaccin som finns tillgängligt är ett attenuerat polyvalent vaccin som ger skydd mot alla serotyper av viruset. Det används i de länder där sjukdomen är endemiskt. Det har varierande effektivitet, har kunnat inducera sjukdom och det finns risk för att omsortering av gensegment uppstår mellan vaccinet och de se stammar som förekommer i fält. Detta kan ge upphov till nya stammar.

Afrikansk hästpest har potential att orsaka stor skada för hästnäringen om viruset skulle sprida sig till Europa. Det är därför av vikt att vidare forskning fortskrider angående vilka vektorer som är

kapabla att sprida viruset samt hur klimatförändringar påverkar utbredningen av dessa. Det är även av intresse att mer ingående undersöka patogenesen hos häst och hur den skiljer sig åt från zebror.



## SUMMARY

African horse sickness virus is a disease that primarily affects animals from the *Equidae* family. The mortality in horses is 90% while donkeys and zebras are affected more mildly. The disease is caused by African horse sickness virus (AHSV), which is a virus from the Orbivirus genus and from the *Reoviridae* family. The virus consists of 9 serotypes of which AHSV-4 and AHSV-9 are the only ones that have caused disease outside Africa. The virus is endemic in the southern parts of Africa as well as in Senegal to the west, and Ethiopia to the east. Outbreaks have occurred in Europe in both Spain and Portugal due to importation of sub-clinically infected zebras. The aim of this study is to examine the disease, routes of transmission, which vaccines that are available and why the disease is so prominent in horses while zebras remain practically unaffected.

African horse sickness virus is an arbovirus which spreads via bloodsucking vectors from the *Culicoides* genus, also known as biting midges. Transmission occurs when the midge feeds of an infected host and later transmits the virus via its saliva to another host. *C. imicola* is known as the main vector for the virus and there is concern over the vectors potential expansion because of climate change. *C. pulicaris* and *C. obsoletus* exist in widespread parts of Europe and are believed to be capable of transmitting the virus, as they have been confirmed to be with Bluetongue virus. Finally, *C. sonorensis* which spreads the Bluetongue virus in North America, have been proved to be a competent vector of African horse sickness virus. Zebras act as reservoirs for the virus. They are believed to play an essential role in the persistence and circulation of the virus in the area south of the Saharan desert.

The extent of the effects on endothelial cells is believed to determine severity of the disease. The effects on these cells give rise to edema, hemorrhage and effusion in different body cavities. The clinical symptoms are divided into four different forms. Namely the cardiac-, fever-, mixed-, and pulmonary forms. The pulmonary form has the highest mortality rate and causes fever and respiratory distress due to massive severe pulmonary edema. The cardiac form causes fever and subcutaneous edema in the head, chest and neck areas. Swollen tongue, lips, cheeks and eyelids are also seen in severe cases. The mixed form shows symptoms resembling to both the cardiac- and the pulmonary form. The febrile form is the mildest form, which causes fever, inappetence and increased respiratory rate. It is usually seen in zebras and partly vaccinated horses.

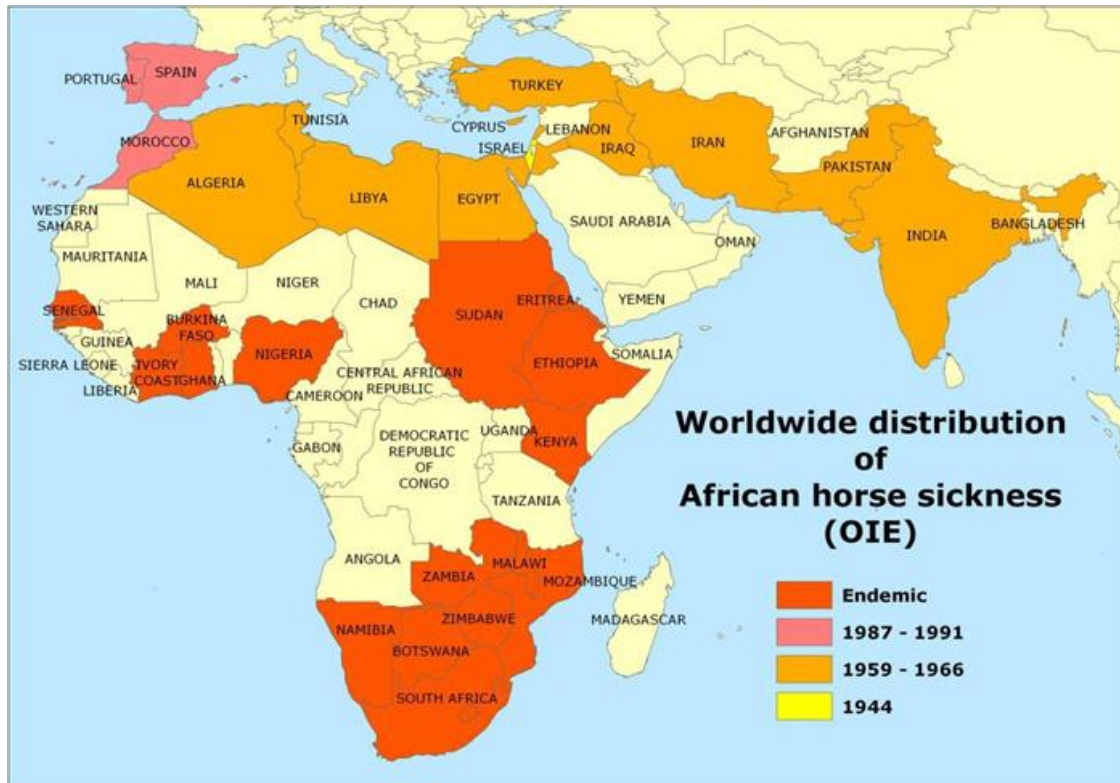
The available vaccine is attenuated and polyvalent. It gives protection against all the serotypes of the virus and is used in the countries where the disease is considered endemic. The vaccine itself can in some cases induce disease and gene reassortment could occur with strains in the field, which can give rise to new strains. The efficacy of the vaccine has also been proved to be variable.

African horse sickness has the potential to cause significant harm if it should spread to Europe. It is of great importance that further research is done on which vectors are capable of transmitting

the virus and how climate change affects their distribution. To further investigate pathogenesis and in which ways it differs from the pathogenesis in zebras is also of interest.

## INLEDNING

Afrikanskt hästpestvirus (AHSV) är ett arbovirus som tillhör genuset *Orbivirus* inom familjen *Reoviridae*. Viruset orsakar sjukdom hos hästdjur där hästar uppvisar en mortalitet över 90%, samtidigt som det hos mulåsnor, afrikanska åsnor och zebbor uppvisar ett mindre allvarligt sjukdomsförlopp (MacLachlan & Guthrie, 2010).



**Figur 1.** Förekomst av utbrott samt endemisk utbredning av AHSV.

Tillgänglig: <http://www.afrivip.org/sites/default/files/AHS/epidemiology.html>

Viruset är endemiskt inom området som sträcker sig från söder om Sahara ner till norra Sydafrika samt från Senegal i väst till Etiopien och Somalia i öst. Epidemier har dock förekommit genom åren och utbrott har bland annat förekommit i de sydligare delarna av Europa där Spanien och Portugal drabbades i slutet av 80- och början av 90-talet (Mellor & Hamblin, 2004). Viruset sprids med hjälp av vektorer, i detta fall svidknott från genuset *Culicoides*, där arten *Culicoides imicola* anses vara den vanligaste vektorn för spridning av sjukdomen. Dock finns det fler arter inom genuset som är kapabla till överföring (Wilson et al., 2009).

Syftet med litteraturstudien är att mer ingående undersöka vad det är för sjukdom, hur viruset sprids, vilka vacciner som finns tillgängliga och varför den orsakar så svår sjukdom hos hästar medan detta inte alls ses i samma utsträckning hos zebbor. Frågeställningen är av stort intresse på grund av den förödande effekt utbrotten har både avseende antalet hästar som dör samt den ekonomiska förlust som uppstår till följd av detta (Fall et al., 2015). Eftersom blåtungaviruset,

som år 2008 hade utbrott i bland annat Sverige, använder liknande Culicoides-arter som vektor för spridning finns oro för att utbrott av Afrikansk hästpest i framtiden även kan komma att ske på nordligare breddgrader (Mellor & Hamblin, 2004; Ander et al., 2011).

## **MATERIAL OCH METODER**

De sökorden som nyttjats för att inhämta information är African horse sickness virus, AHSV, patogen\*, transmission, vector\*, culicoides, reservoir\*, zebra\* AND donkey\* AND mule\*, vaccin\*, spread. Dessa sökord har även kombinerats. Sökningarna har genomförts i databaserna PubMed, Web of Science, Scopus och Google Scholar.

## **LITTERATURÖVERSIKT**

### **Historik**

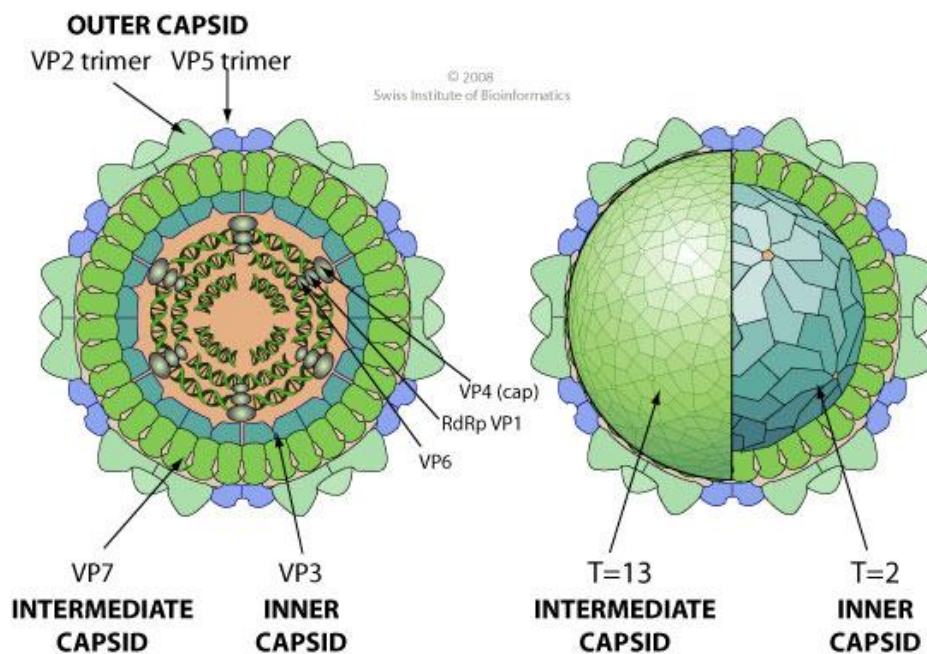
Afrikansk hästpest har funnits länge och de första rapporterade fallen ägde rum redan år 1327 i Jemen (Mellor & Hamblin, 2004). Enligt MacLachlan (2010) importerades hästar för första gången år 1652 i södra Afrika i samband med att Holländska ostindiska kompaniet koloniserade Cape of Good Hope i Sydafrika. Genom åren har ett antal utbrott skett på olika ställen inom och strax utanför Afrikas gräns. Ett av de mest förödande utbrotten ägde rum 1854-1855 där 70 000, däribland 40% av hästpopulationen på Cape of Good Hope, dog (Mellor & Hamblin, 2004; Coetzer & Guthrie, 2004). Enligt Coetzer och Guthrie (2004) och MacLachlan (2010) drabbades delar av Asien av sjukdomen. Detta medförde att över 300 000 hästdjur dog mellan 1959-1961. 1987 drabbades Spanien av ett utbrott efter att ha importerat ett antal subkliniskt sjuka zebror från Namibia. Fler utbrott förekom fram till 1991 i Spanien, Portugal och Marocko vilket tyder på att viruset överlevt i området (Mellor & Hamblin, 2004; Coetzer & Guthrie, 2004). Ett av de senaste större utbrotten ägde enligt Fall (2015) rum år 2007 i Senegal där 1169 hästdjur dog och kostnaderna för utbrottet uppskattades till 1,4 miljoner Euro. Det har även förekommit utbrott i Etiopien år 2008 där uppskattningsvis 2000 hästdjur dog (MacLachlan et al., 2010).

### **Virusuppbyggnad**

Afrikanskt hästpestvirus tillhör genuset Orbivirus inom familjen *Reoviridae*. Det har stora likheter med bland annat blåtungaviruset som också är ett Orbivirus (Zwart et al., 2015). Det finns enligt MacLachlan (2010) nio serotyper av afrikanskt hästpestvirus där AHSV-9 stått för nästan alla epidemier utanför Afrikas gränser, med undantag av AHSV-4 som förekom på Iberiska halvön år 1987-1990.

Zwart (2015) och Manole (2012) beskriver att det ikosahedralt formade viruset, som saknar hölje, har ett genom som består av 10 dubbelsträngade RNA-segment. Dessa kodar för sju stycken

strukturella- samt fyra icke-strukturella proteiner varav det fjärde icke-strukturella proteinet (NS4) relativt nyligen beskrivits. Av dessa utgör de strukturella proteinerna VP2 (viral protein 2) och VP5 yttersta lagret (kapsiden). Enligt Manole (2012) tror man att VP2 har en celladhererande funktion samt bestämmer virusets serotyp, medan VP5 innehåller proteiner som tros ha en cellpenetrerande funktion. Zwart (2015) beskriver att VP3 och VP7 utgör den inre delen och innanför dessa lager återfinns VP1, VP4 och VP6 som utgör transkriptionskomplex för genomsegmenten. De icke-strukturella proteinerna (NS1-NS4) har olika virala uppgifter som exempelvis vid virusreplikationen. NS3 står för frisättning av mogna virus från den infekterade cellen (Zwart et al., 2015; Manole et al., 2012). Enligt Manole (2012) saknas kunskap angående proteinet NS1s funktion. Man har dock hos blåtungaviruset kunnat observera att suppression av NS1-proteiner har en hämmande effekt på lysering hos infekterade celler (Wilson et al., 2009).



**Figur 2.** Struktur av orbivirus. Tillgänglig: Viralzone: [www.expasy.org/viralzone](http://www.expasy.org/viralzone), SIB Swiss institute of Bioinformatics

## Överföring

Afrikanskt hästpestvirus tillhör som tidigare nämnts genuset orbivirus som främst sprids med hjälp av insekter, så kallade arbovirus. Detta sker huvudsakligen av arter inom genuset *Culicoides* som även kallas för svidknott. Dessa vektorer nyttjar vertebrater som föda genom att suga blod (Wilson et al., 2009). Livscykeln för *Culicoides* spp. varierar mellan 7 dagar till 7 månader beroende på art och klimatförhållanden. De olika stadierna i livscykeln är ägg, fyra olika larvstadier, puppa och slutligen adult stadiet. Livslängden hos vuxna *Culicoides* är oftast inte längre än 20 dagar, men kan vara så långt 90 dagar. Protein från blod som honorna får i sig används till att producera ägg. Det förekommer ingen transovariell överföring av afrikanskt

hästpestvirus till ägg hos *Culicoides* (Wittman & Baylis, 2000). Överföringen av afrikanskt hästpestvirus via vektorn från ett hästdjur till ett annat sker genom att insekten får i sig viruset från blodkärl eller hudvävnad. Sedan krävs det att viruset kan överleva och penetrera mag-tarmkanalen hos vektorn och på så sätt sprida sig vidare och slutligen ta sig till insektens spottkörtlar. Förutsättningar för vidare transmission beror bland annat på vektorns förmåga att undvika att utveckla sjukdom samt virusets förmåga att överleva och multipliceras inom vektorn (Wilson et al., 2009). I en studie gjord av Stassen (2011) användes celler från *Culicoides variopennis* som infekterades med serotypen AHSV-9. Man kunde efter 7 dagar inte se några morfologiska förändringar som tydde på apoptotisk aktivitet hos cellerna vilket dock kunde ses hos BHK-21-celler (baby hamster kidney cells) efter 12-72 timmar. Enligt (Wilson et al. 2009) lämnar viruset en cell genom antingen lysering (vilket leder till att celldöd på grund av disruption av dess cellmembran) eller genom avknoppning ur cellen (cellen behålls intakt). Hos insektceller ser man uteslutande avknoppning medan lysering oftast förekommer hos däggdjursceller.

## **Vektorer**

De främsta vektorerna inom *Culicoides* för Afrikansk hästpest är *C. imicola* samt *C. bolitinos* där *C. imicola* anses vara den allra viktigaste av de två. *C. imicola* trivs i blöta, leriga områden och utbrott med Afrikansk hästpest i Sydafrika korrelerar starkt med regnperioder följda av torra. Under dessa förhållanden mångfaldigas förekomsten av arten. Vad gäller utveckling av omogna vektorer från larvstadiet fram till vuxet stadiet spelar fuktighet och temperatur en viktig roll. För att viruset skall kunna föröka sig inom *C. imicola* krävs temperaturer över 15°C, dock kan viruset överleva vid lägre temperaturer. På grund av artropodens storlek är risken överhängande att de torkar ut under varma och torra förhållanden (Liebenberg et al., 2015). Enligt Mellor och Hamblin (2004) verkar det som miljön i Saharaöknen gett ett effektivt skydd mot förekomst av viruset i nordligare breddgrader. Lincoln (2015) beskriver att trots *Culicoides* bristfälliga förmåga att flyga kan de färdas långa avstånd med hjälp av vinden. Detta kan ha varit en orsak till att blåtungaviruset spridit sig över medelhavet till olika länder (Coetzer & Guthrie, 2004). Det är allmänt accepterat att klimatförändringar har påverkat utbredningen av blåtungaviruset. Delvis genom att *C. imicola* har spridit sig över Europa, men också på grund av större potential att spridas med hjälp av *C. obsoletus* och *C. pulicaris* (Wilson et al., 2009). Afrikanskt hästpestvirus har endast orsakat utbrott i Spanien och Portugal inom Europa (se figur 1.). Blåtungaviruset har enligt Wilson & Mellor (2009) från år 2006 och framåt orsakat utbrott från Spanien, Portugal, Italien och Grekland i söder till västra och nordvästra delar av Europa i länder som bland annat Frankrike, Tyskland och Storbritannien. Blåtungaviruset upptäcktes för första gången i Sverige hos en mjölkkoobesättning i september 2008. Efter extensiv vaccinering och restriktioner gällande förflyttning av djur så begränsades utbrottet och Sverige förklarades fritt från blåtunga i slutet av 2010 (Ander et al., 2011). Enligt Ander (2011) visade det sig att *C. obsoletus* och *C. scoticus* var de arter som förekom i störst utsträckning inom Sverige. Även Schmallenbergvirus, som orsakat aborter och fostermissbildningar hos nöt och får, nyttjar *Culicoides* såsom *C. obsoletus* och har

påträffats i Sverige men även i Danmark och Norge (Rasmussen et al. 2013). I en studie gjord av Guichard (2014) studerade man hur *C. imicola* i framtiden kunde tänkas spridas i världen. Studien beskriver att det finns risk för spridning av vektorn till Australien via Indonesien. Vidare nämns även att fortsatt utbredning av vektorn på grund av ändrade klimatförhållanden kunde ske till nordligare breddgrader i Europa. Utöver *C. imicola* har man även på laboratorier kunnat se att *C. sonorensis* har förmåga att infekteras samt föra vidare afrikanskt hästpestvirus. *C. sonorensis* förekommer i Nordamerika där den sprider blåtungaviruset (Wilson et al., 2009). Enligt Carpenter (2011) har man sett att AHSV-4 är kapabelt till att persistera och föröka sig på temperaturer ner mot 13°C hos *C. sonorensis*.

I en studie av Sánchez-Matamoros (2014) undersökte man med hänsyn till parametrar såsom bland annat förekomst av vektorer med spridningsförmåga, tid på året med störst risk för utbrott och mängd hästdjur för att bedöma risken för AHS-utbrott inom olika områden i Spanien. Största risken ansågs vara i sydvästra delarna av Spanien där 33 % av hela hästdjurspopulationen finns representerad. Faverjon et al. (2015) undersökte risken för introduktion samt utbrott av viruset i Frankrike genom att antingen importera av ett infekterat värdjur eller att importera av infekterade svidknott via boskap. Risken för introduktion och utbrott bedömdes vara låg, dock fanns regionala skillnader inom landet där regioner med kallare klimat och med mindre hästdjurspopulationer löpte mindre risk att utsättas för ett utbrott. En liknande studie gjordes i Nederländerna och även där ansågs risken vara mycket låg i förhållande till risken för ett utbrott av blåtunga. Detta pga att blåtunga redan förekommer i Europa medan Afrikansk hästpest inte gör det. Vidare så sker import av idisslare in i landet i en mycket högre utsträckning än hästar. Blåtunga uppvisar även mindre tydliga kliniska tecken än Afrikansk hästpest och därför lättare missas. Den sista anledningen är att förekomst av virus i blod är mycket längre hos idisslare med blåtungainfektion än hos hästar med Afrikansk hästpest (de Vos et al., 2012).

## **Reservoarer**

Zebran ses som den huvudsakliga reservoaren för Afrikansk hästpest i Afrika och uppvisar oftast bara subkliniska tecken på infektion av viruset. Eftersom viruset har svårt att sprida sig och, under längre tid, frekvent förekomma utanför zebrans naturliga habitat så finns indikationer på att zebran utgör en avgörande roll i virusets persistens och förekomst i områden söder om Sahara. Viremin hos zebror sker under lång tid och var en bidragande orsak för spridningen till Spanien år 1987 där zebror importerades (Wilson et al., 2009). Förekomst av *C. imicola* kan ha haft en roll i spridningen av viruset i Spanien (Guichard et al., 2014). Det finns även tecken på att andra arter inom *Culicoides* kan ha varit av betydelse för spridningen i Spanien, nämligen *C. Puliclaris* och *C. obsoletus* som även visat sig vara kapabla att sprida blåtungaviruset (de Vos et al., 2012).

Förekomst av afrikanskt hästpestvirus hos hundar har också påvisats. Detta har orsakats av att de ätit hästkött innehållande viruset. Hundar tros dock inte ha någon betydande effekt för eventuell

spridning av viruset då svidknott inte aktivt nyttjar hundar som födokälla (Coetzer & Guthrie, 2004; Wilson et al., 2009). Det finns relativt lite kunskap om hur viruset utvecklas men hundar utvecklar ofta allvarliga symtom som karakteriseras som den pulmonära formen. Viremi anses förekomma men det finns relativt lite kunskap gällande hur länge viremin förekommer samt i vilken koncentration viruset förekommer under viremin (Wilson et al., 2009). Enligt Coetzer & Guthrie (2004) är katter, apor och grisar motståndskraftiga mot viruset. Förekomst av viruset hos elefanter och noshörningar har också observerats (Wilson et al., 2009). Dock verkar inte elefanter ha någon större roll som reservoar.

## Patogenes

De faktorer som avgör infektionens svårhetsgrad och förlopp är inte helt klarlagd enligt Coetzer & Guthrie (2004). Det finns generella mekanismer för hur det medfödda immunförsvaret verkar vid virala infektioner. Inuti kärnförsedda celler hos värddjuret finns så kallade sensorproteiner (RIG-1 och MDA5). Dessa känner av dubbelsträngat RNA som produceras vid virala infektioner och ger upphov till aktivering av interferon- $\beta$  genen. Det finns även så kallade TLRs (Toll-like receptors) som vid viral detektion ger upphov till produktion av interferoner. Vid virala infektioner har interferoner en viktig roll. Interferoner såsom IFN- $\alpha$  och IFN- $\beta$  är cytokiner som produceras av bland annat dendritiska celler. Interferoner stimulerar bland annat Natural killer celler (NK-celler) som har en viktig funktion i de tidiga stadierna av viral infektion innan det adaptiva immunförsvaret aktiverats (Tizard, 2013). Det har hos blåtungaviruset observerats att det icke-strukturella proteinet NS3 har en inhiberande effekt på bildandet av IFN- $\beta$  (Chauveau et al., 2013). Vektorer tros ha beståndsdelar i sin saliv som har en immunomodulerande effekt hos värddjuret. Saliven kan även ha effekt på blodflödet där artropoden bitit eller sugit blod. Hos *Culicoides* har saliven en inhiberande effekt på makrofagernas förmåga att fagocytera orbivirus och saliven har även en motverkande effekt på koagulation och inflammation (Wilson et al., 2009). Virussjukdomar kan i vissa fall medföra att värddjurets egna immunförsvaret orsakar skada genom att reagera för kraftigt. För att eliminera viruset så kommer immunförsvaret i vissa fall även förstöra cellen. Infektionens omfattning har en avgörande roll för hur allvarlig cellförstörelsen blir (Tizard, 2013).

När djuret har infekterats med afrikanskt hästpestvirus sker inledningsvis en förökning av viruset i de regionala lymfknutorna. Härifrån sprids viruset till mikrovaskulära endotelialceller i lungorna vars cellbarriärfunktion då försämras. Förändringarna i dessa endotelialceller ger upphov till ödem, blödningar och utgjutning. Beroende på hur allvarligt endotelialcellerna drabbas har därför betydelse för sjukdomens utveckling. Virusets spridning sedan via blodet till andra organ som mjälte, lungor, pharynx, choroid plexus och andra endotelialceller. I dessa organ och celler sker ytterligare förökning av viruset vilket sedan ger upphov till en sekundär viremi. Hur länge och kraftig den sekundära viremin blir beror bland annat på vilken typ av hästdjur som



drabbas (Mellor & Hamblin. 2004; Wilson et al., 2009). Enligt Mellor & Hamblin (2004) och Coetzer & Guthrie (2004) ses högre titer hos häst ( $10^{5.0}$  TCID<sub>50</sub>/mL) än hos åsnor och zebror, dock är durationen för hästar oftast 4-8 dagar och som längst 21 dagar medan den hos de sistnämnda kan vara upp till fyra veckor (Coetzer & Guthrie. 2004; Mellor & Hamblin. 2004). Vid infektion av hästar experimentellt har man enligt Coetzer & Guthrie (2004) efter två dagar funnit höga viruskoncentrationer i bland annat mjälte, lungor, caecum och pharynx. Efter tre dagar kunde man observera förekomst av virus i de flesta organ. Enligt Mellor & Hamblin (2004) skulle viruset, likt blåtungaviruset, kunna isolera sig i röda blodkroppars cellmembran och på så vis skydda sig från det humoral immunförsvaret. Hos idisslare som infekterats med blåtungavirus ger detta upphov till förlängd viremi, men för hästar som drabbats av Afrikansk hästpest stämmer inte det.

## **Kliniska symtom**

Det finns fyra huvudsakliga former av sjukdomen som drabbar hästdjuren.

### *Horse sickness fever eller Feberform*

Den mildaste formen som främst förekommer hos djur som innehar en viss resistens eller med mindre virulenta stammar. Symtom som uppvisas är feber (39-40°C), inappetens, ökad andningsfrekvens samt ödem vid ögat. Den här typen förekommer oftast hos zebror, åsnor och delvis vaccinerade hästar. Mortaliteten för denna form är låg (Mellor & Hamblin 2004; MacLachlan et al 2011; Coetzer & Guthrie 2004).

### *Pulmonär form "Dunkop" eller Central form*

Enligt MacLachlan (2011) ligger inkubationstiden på 3-5 dagar. Efter inkubationstiden ses en kraftigt förhöjd feber (upp mot 41°C) i 1-2 dagar. Därefter ses kraftig dyspné, hostningar samt utsöndring av skummande vätska från näsborrarna. I slutskedet kan man även se att hästen har en usträckt nacke, kraftig svettning samt att tungan hänger ut. Förloppet från att andningssvårigheterna uppvisas till att hästen är död kan ske på bara några timmar. Prognosen för denna form är väldigt dålig och 95% av hästarna dör (MacLachlan et al., 2011; Mellor & Hamblin 2004; Coetzer & Guthrie 2004).

### *Hjärtform "Dikkop" eller Perifer form*

Anses vara lite mildare och har en mer utdragen sjukdomsbild än den pulmonära formen. Feber förekommer i 3-6 dagar och därefter uppstår subkutana svullnader i främst huvud-, bröst- och nackregionen på hästen. Enligt Coetzer & Guthrie (2004) kan man i svårare fall se svullnad av

tunga, läppar, kinder och ögonlock (se figur 3b). Det förekommer även en svullnad av den supraorbitala fossan samt blodstockning vid konjunktiver. Coetzer & Guthrie (2004) beskriver också att hästen kan uppvisa svårigheter med att svälja föda och enligt Mellor & Hamblin (2004) uppstår ofta kolik i samband med denna form. Mortaliteten ligger på upp mot 50% och sker inom 4-8 dagar efter att febersymptom har uppvisats (MacLachlan et al., 2011).

### *Blandform*

Den mest frekvent förekommande formen är enligt Mellor & Hamblin (2004) blandformen. Blandformen är en kombination av den centrala- och perifera formen. Det är väldigt sällan som blandformen diagnosticeras kliniskt då en av formerna oftast är mer framträdande. Det är främst efter obduktion där patologiska fynd typiska från både Dikkop och Dunkop formerna observerats som rätt diagnos kan ställas (Coetzer & Guthrie, 2004). Dödligheten är 70% och inträffar 3-6 dagar efter att feber framträtt (Coetzer & Guthrie, 2004; Mellor & Hamblin, 2004).

### **Patologi**

När man undersöker de patologiska förändringarna till följd av afrikanskt hästpestvirus skiljer den sig beroende på vilken form som uttrycks. Vid den pulmonära formen är interlobulärt ödem samt hydrothorax de tydligaste förändringarna som kan urskiljas. Exsudat ses ofta i förgreningar hos bronker som kan innehålla surfaktant. Exsudatet som är gult och gelatinöst ses i både brösthålan och i bukhålan. Hos hjärtformen kan man observera förändringar i form av blödningar av peteckieell karaktär samt cyanos i colon och caecum. Exsudat likt den beskriven ovan kan vid denna form ses intramuskulärt, i lymfknutor, subkutant och subfascikulärt. Det kan även ses blödningar i hjärtat och även vätskefyllt perikardium. I blandformen uppvisas ofta förändringar som påminner om både hjärt- och den pulmonära formen (Mellor & Hamblin, 2004). Enligt Coetzer och Guthrie (2004) förekommer inflammatoriska celler i alveoler och andra delar av lungorna. Även alveolära kapillärer uppvisar också förekomst av neutrofiler, lymfocyter och monocytter. Vidare beskriver Mellor och Hamblin (2004) att beroende på vilken form som uttrycks är förekomsten av viruset hos hästen beläget i olika organ. De hästar som utvecklar den pulmonära formen tycks ha virusförekomst främst i kardiovaskulära systemet och även lymfatiska systemet. När febervarianten uttrycks verkar viruset i större utsträckning vara begränsat till mjälten.



**Figur 3 a)** Stora mängder skum i trachea vid pulmonär form. **3 b)** Kraftigt ödem i supraorbital fossa samt ögonlock vid hjärtform.

Tillgänglig: <http://www.afrivip.org/sites/default/files/AHS/diagnosis.html>

## Vacciner

På 1960-talet framställdes ett vaccin mot Afrikansk hästpest som fortfarande används (Maclachlan et al., 2007). Denna typ av vaccin är det enda som för tillfället finns tillgängligt trots att många nyare vacciner har beskrivits. Det används i stor utsträckning i södra Afrika, Senegal och i Etiopien. Från att Modified Live Virus-vaccinet (MLV) på 60-talet introducerades har det genomgått en del förändringar. Detta polyvalenta vaccin består av två set som ges i två separata doser med 21 dagars mellanrum. Tillsammans innehåller de två doserna alla serotyper av viruset förutom serotyp 5 som gav negativa effekter och togs bort. Serotyp 9 förekommer inte heller i vaccinet. Man får dock ett korsimmunitet för serotyp 5 när man använder serotyp 8 och serotyp 6 bidrar med detsamma gällande serotyp 9 (Crafford et al., 2014). MLV-vaccinet har i stor utsträckning minskat förekomsten av viruset. Ibland utvecklas dock sjukdomen på grund av vaccineringen i sig och utbrott är, om än i mindre utsträckning, fortsatt förekommande trots vaccinering. I och med användningen av MLV-vaccin finns även en överhängande risk för omsortering av gensegment i vaccinet och de stammar som förekommer i fält vilket kan resultera i helt nya stammar (MacLachlan et al., 2007). Studien gjord av Crafford (2014) visade att immunitet till följd av vaccinering det polyvalenta MLV-vaccinet gav varierande grad av serokonversion. Oftast sågs förekomst av serokonversion till AHSV-1, men från de återstående serotyperna var resultatet väldigt blandat där man oftast såg en låg och övergående förekomst av antikroppar mot de olika serotyperna. Man har också kunna se att vaccinerade ston har kunnat överföra antikroppar mot AHSV till föl där antikropparna har funnits kvar hos fölet i upp till sex månader (Crafford et al., 2013). En mindre studie av Molini (2015) undersöktes effekten av regelbunden vaccinering hos hästar på en gård i Namibia. Undersökningen visade att det i regel tog fyra år innan hästar med regelbunden vaccinering för att utveckla immunförsvar mot alla serotyper. Under perioden 2006-2011 drabbades 34 av 150 hästar på gården av sjukdomen i samband med utbrott. Inga av de drabbade hästarna var över fyra år. Av de elva hästarna som dog till följd av Afrikansk hästpest var 11 av 12 hästar två år eller yngre.

Mot blåtungaviruset har man också använt MLV-vaccin, dock har vaccinet gett upphov till bieffekter som exempelvis teratogenicitet. Ett bättre vaccin ur säkerhetssynpunkt är det inaktiverade blåtunga-vaccinet som har använts för att förebygga att viruset åter sprids i norra Europa. Dock är produktionskostnaderna höga och för att uppnå fullgod immunitet behöver man så kallade booster-doser (Calvo-Pinilla et al., 2014). Försök att utveckla nya vaccin mot afrikanskt hästpestvirus har förekommit där bland annat ett MVA-vaccin som uttrycker VP2 från AHSV-4 utvecklats. Vaccinet har haft förmåga att utveckla neutraliserande antikroppar mot viruset hos möss (Calvo-Pinilla et al., 2015).

## DISKUSSION

Av den litteratur som studerats framgår det att Afrikansk hästpest är en sjukdom som har avsevärda effekter på hästar. Med en mortalitet över 90 % och med det snabba sjukdomsförlopp som råder vid framför allt den pulmonära formen finns risk för stora utbrott som resulterar i att ett stort antal hästdjur dör innan åtgärder sätts in (MacLachlan & Guthrie, 2010). Ett av de senaste större utbrotten som dokumenterats förekom i Senegal 2007 (Fall et al., 2015). Efter utbrotten i bland annat Spanien och Portugal år 1987-1991 har det inte förekommit några utbrott norr om Sahara (Fall et al., 2015; Coetzer & Guthrie, 2004; MacLachlan et al., 2010). Detta kan tyda på ökad kontroll av förflyttning samt import av hästdjur. I och med att de zebror som importerades till Spanien endast uppvisade subkliniska symtom hade man råkat förbise infektion hos zebbrorna. Ökad övervakning av sjukdomsförekomst och kontroll av import och export av potentiellt infekterade djur tros kunna vara en anledning till att utbrott inte förekommit utanför Afrika sedan utbrotten i Spanien och Portugal.

Den främsta vektorn för spridning av Afrikansk hästpest är som tidigare nämnts *C. imicola*. I och med *C. imicolae* förekomst i de europeiska länderna längs medelhavet och dess troligt fortsatta utbredning norrut som ett resultat av klimatförändring, kan det finnas en risk för att Afrikansk hästpest kan spridas i inom Europa likt blåtungaviruset (Guichard et al., 2014). Utöver det har det även konstaterats att viruset har förmåga att infektera och spridas vidare av *C. sonorensis* som är en vektor för blåtungaviruset i Nordamerika. Eftersom *C. obsoletus* och *C. pulicaris*, som är vektorer för blåtungaviruset, enligt de Vos (2012) tros ha haft en roll i spridningen av afrikanskt hästpestvirus i Spanien kan det vara möjligt att dessa vektorer är kapabla att sprida viruset vidare norrut. *C. obsoletus* har enligt Ander (2011) återfunnits i stor utsträckning i Sverige. Det finns dock ingen litteratur som styrker att *C. obsoletus* och *C. pulicaris* är kapabla att sprida afrikanskt hästpestvirus likt *C. sonorensis*. Om afrikanskt hästpestvirus är begränsade eller oförmögna att infektera och spridas med *C. obsoletus* och *C. pulicaris* råder en mycket bättre situation gällande virusets potentiella spridning genom Europa om en introduktion sker.

Vaccinering mot afrikanskt hästpestvirus sker som nämnts med hjälp av attenuerat vaccin vilket medför risker i form av att djuret kan utveckla sjukdom till följd av vaccinet. Det finns även en möjlighet för att omsortering av gensegment förekommer vilket kan resultera i helt nya stammar av viruset (MacLachlan et al., 2007). Ett alternativ skulle kunna vara att utveckla ett inaktiverat vaccin likt det som använts mot blåtunga. Eftersom afrikanskt hästpestvirus och blåtungaviruset är strukturellt likartade borde det finnas förutsättningar att utveckla ett likartat vaccin mot Afrikansk hästpest. Sannolikt är det en kostnadsfråga. Eftersom inga större utbrott har förekommit de senaste åren kanske det inte anses vara nödvändigt att lägga resurser på att utveckla och introducera ett nytt vaccin trots att det MLV-vaccin som för närvarande används har sina brister.

Varför viruset orsakar så svår sjukdom hos hästar är inte helt klarlagt (Coetzer & Guthrie, 2004). Troligtvis har förändringarna på endotelialcellerna en central roll. Dessa förändringar på endotelialcellerna skulle kunna bero på att lysering av dessa uppstår i samband med att mogna virus tar sig ut ur cellen som Wilson (2009) beskriver. Med en större påverkan på endotelialcellerna och en försämrad barriärfunktion hos dessa förekommer vätskeutträde och blödningar i högre utsträckning (Wilson et al., 2009). Det kan också spekuleras i att ett fördröjt försvar tillåter viruset att replikera och sprida sig i högre utsträckning. När immunförsvaret väl induceras får man en för kraftig immunreaktion som skadar värdjuret och därför orsakar de patologiska förändringarna (Tizard, 2013).

Det har varit svårt att hitta studier om varför zebror klarar av att hantera infektion med afrikanskt hästpestvirus i större utsträckning än hästar. Troligtvis beror det på att zeborna har adapterat sig till viruset och utvecklat en naturlig resistens. Hästar importerades enligt MacLachlan (2010) av Holländska ostindiska kompaniet så sent som år 1652 och det är därför inte troligt att hästarna skulle hunnit utveckla resistens mot viruset likt zeborna. Zebror skulle kunna vara bättre på att hantera den eventuellt immunomodulerande effekt som svidknottens saliv har (Wilson et al., 2009). Om NS3 har samma inhiberande effekt på interferonproduktionen hos afrikanskt hästpestvirus som hos blåtungaviruset skulle zebror ha kunnat utveckla ett motstånd mot mekanismer likt denna och därmed på ett effektivare sätt kunna inducera immunförsvaret (Chauveau et al., 2013; Wilson et al., 2009). Eftersom fortsatt viremi förekommer i flera veckor hos zebror förekommer en balans mellan infektion och immunförsvaret. Viruset lyckas persistera men har inte förmåga orsaka skada hos zebror. Vidare kan man spekulera kring om denna naturliga resistens gett upphov till att den cytopatogena effekten som troligen orsakar ökad effusion genom endotelialceller i mindre utsträckning förekommer och att kliniska symtom därför inte ses. Kanske att viruset saknar tropism för endotelialceller hos zebror och därför inte ger upphov till skada hos dessa. En annan anledning till att symtom förekommer i mycket mindre utsträckning hos zebror skulle också kunna vara på grund av så kallad flockimmunitet. De individer i flocken som har bristfällig immunitet skyddas av resten av de immunkompetenta. Eftersom zebror fortfarande infekteras och är reservoarer för viruset så borde inte flockimmunitet

ha en alltför stor inverkan. I och med att spridning via svidknott från immunkompetenta till zebror med bristfälligt immunförsvar fortsatt kan ske.

Afrikansk hästpest är en sjukdom som just nu endast verkar förekomma i områden söder om Saharaöknen. Afrikanskt hästpestvirus har dock orsakat utbrott i Europa och risken finns att det i framtiden kan ske igen. Ett större utbrott i Europa skulle kunna få avsevärda konsekvenser för hästnäringen i de drabbade länderna och kostnaderna för vaccinering samt förebyggande av vidare smittspridning skulle bli omfattande. Det är därför av intresse att vidare forskning gällande vilka potentiella vektorer det finns för viruset, hur klimatförändringar påverkar utbredningen av dem. Likaså är det av relevans att mer ingående undersöka patogenesen hos hästar samt hur och varför den skiljer sig från zebror.

## REFERENSLISTA

- Ander, M., Meiswinkel, R. & Chirico, J. (2012). Seasonal dynamics of biting midges (Diptera: Ceratopogonidae: Culicoides), the potential vectors of bluetongue virus, in Sweden. *{i}{ }Veterinary Parasitology*, 184(1), pp 59–67.
- Calvo-Pinilla, E., Castillo-Olivares, J., Jabbar, T., Ortego, J., de la Poza, F. & Marín-López, A. (2014). Recombinant vaccines against bluetongue virus. *{i}{ }Virus Research*, 182, pp 78–86.
- Calvo-Pinilla, E., de la Poza, F., Gubbins, S., Mertens, P. P. C., Ortego, J. & Castillo-Olivares, J. (2015). Antiserum from mice vaccinated with modified vaccinia Ankara virus expressing African horse sickness virus (AHSV) VP2 provides protection when it is administered 48h before, or 48h after challenge. *{i}{ }Antiviral Research*, 116, pp 27–33.
- Carpenter, S., Wilson, A., Barber, J., Veronesi, E., Mellor, P., Venter, G. & Gubbins, S. (2011). Temperature Dependence of the Extrinsic Incubation Period of Orbiviruses in Culicoides Biting Midges. (Smith, G. J. D., Ed) *{i}{ }PLoS ONE*, 6(11), p e27987.
- Coetzer, J. A. W., A. J. Guthrie. (2004). African horse sickness. *Infectious diseases of livestock 2*: 1231-46.
- Crafford, J. E., Lourens, C. W., Gardner, I. A., Maclachlan, N. J. & Guthrie, A. J. (2013). Passive transfer and rate of decay of maternal antibody against African horse sickness virus in South African Thoroughbred foals: Passive transfer of maternal antibody against African horse sickness virus. *{i}{ }Equine Veterinary Journal*, 45(5), pp 604–607.
- Crafford, J. E., Lourens, C. W., Smit, T. K., Gardner, I. A., MacLachlan, N. J. & Guthrie, A. J. (2014). Serological response of foals to polyvalent and monovalent live-attenuated African horse sickness virus vaccines. *{i}{ }Vaccine*, 32(29), pp 3611–3616.
- Fall, M., Diarra, M., Fall, A. G., Balenghien, T., Seck, M. T., Bouyer, J., Garros, C., Gimonneau, G., Allène, X., Mall, I., Delécolle, J.-C., Rakotoarivony, I., Bakhom, M. T., Dusom, A. M., Ndao, M., Konaté, L., Faye, O. & Baldet, T. (2015). Culicoides (Diptera: Ceratopogonidae) midges, the vectors of African horse sickness virus – a host/vector contact study in the Niayes area of Senegal. *{i}{ }Parasites & Vectors*, 8(1), p 39.

- Faverjon, C., Leblond, A., Hendriks, P., Balenghien, T., de Vos, C. J., Fischer, E. A. J. & de Koeijer, A. A. (2015). A spatiotemporal model to assess the introduction risk of African horse sickness by import of animals and vectors in France. *{i}{BMC Veterinary Research}* [online], 11(1). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1746-6148/11/127>. [Accessed 2016-03-14].
- Guichard, S., Guis, H., Tran, A., Garros, C., Balenghien, T. & Kriticos, D. J. (2014). Worldwide Niche and Future Potential Distribution of *Culicoides imicola*, a Major Vector of Bluetongue and African Horse Sickness Viruses. (Mans, B. J., Ed) *{i}{PLoS ONE}*, 9(11), p e112491.
- Liebenberg, D., van Hamburg, H., Piketh, S. & Burger, R. (2015). Comparing the effect of modeled climatic variables on the distribution of African horse sickness in South Africa and Namibia. *{i}{Journal of Vector Ecology}*, 40(2), pp 333–341.
- Lincoln, V. J., Page, P. C., Kopp, C., Mathis, A., von Niederhäusern, R., Burger, D. & Herholz, C. (2015). Protection of horses against *Culicoides* biting midges in different housing systems in Switzerland. *{i}{Veterinary Parasitology}*, 210(3-4), pp 206–214.
- MacLachlan, N. J., Balasuriya, U. B., Davis, N. L., Collier, M., Johnston, R. E., Ferraro, G. L. & Guthrie, A. J. (2007). Experiences with new generation vaccines against equine viral arteritis, West Nile disease and African horse sickness. *{i}{Vaccine}*, 25(30), pp 5577–5582.
- MacLachlan, N. J., Fenner, F. & Dubovi, E. J. (Eds) (2011). *{i}{Fenner’s veterinary virology}*. 4. ed. Amsterdam: Academic Press. ISBN 978-0-12-375158-4.
- MacLachlan, N. J. & Guthrie, A. J. (2010). Re-emergence of bluetongue, African horse sickness, and other Orbivirus diseases. *{i}{Veterinary Research}*, 41(6), p 35.
- Manole, V., Laurinmaki, P., Van Wyngaardt, W., Potgieter, C. A., Wright, I. M., Venter, G. J., van Dijk, A. A., Sewell, B. T. & Butcher, S. J. (2012). Structural Insight into African Horsesickness Virus Infection. *{i}{Journal of Virology}*, 86(15), pp 7858–7866.
- Mellor, P. S. & Hamblin, C. (2004). African horse sickness. *{i}{Veterinary Research}*, 35(4), pp 445–466.
- Molini, U., Marucchella, G., Maseke, A., Ronchi, G. F., Di Ventura, M., Salini, R., Scacchia, M. & Pini, A. (2015). Immunization of horses with a polyvalent live-attenuated African horse sickness vaccine: Serological response and disease occurrence under field conditions. *{i}{Trials in Vaccinology}*, 4, pp 24–28.
- Rasmussen, L. D., Kirkeby, C., Bødker, R., Kristensen, B., Rasmussen, T. B., Belsham, G. J. & Bøtner, A. (2014). Rapid Spread of Schmallenberg Virus-infected Biting Midges (*{i}{Culicoides}* spp.) across Denmark in 2012. *{i}{Transboundary and Emerging Diseases}*, 61(1), pp 12–16.
- Sánchez-Matamoros, A., Sánchez-Vizcaíno, J. M., Rodríguez-Prieto, V., Iglesias, E. & Martínez-López, B. (2014). Identification of Suitable Areas for African Horse Sickness Virus Infections in Spanish Equine Populations. *{i}{Transboundary and Emerging Diseases}*, p n/a–n/a.
- Stassen, L., Huisman, H. & Theron, J. (2012). African horse sickness virus induces apoptosis in cultured mammalian cells. *{i}{Virus Research}*, 163(1), pp 385–389.
- Tizard, I. R. (2013). *{i}{Veterinary immunology}*. 9th ed. St. Louis, Mo: Elsevier/Saunders. ISBN 978-1-4557-0362-3.

- Veronesi, E., Antony, F., Gubbins, S., Golding, N., Blackwell, A., Mertens, P. P., Brownlie, J., Darpel, K. E., Mellor, P. S. & Carpenter, S. (2013). Measurement of the infection and dissemination of bluetongue virus in culicoides biting midges using a semi-quantitative rt-PCR assay and isolation of infectious virus. *{i{ }PloS One}*, 8(8), p e70800.
- de Vos, C. J., Hoek, C. A. & Nodelijk, G. (2012). Risk of introducing African horse sickness virus into the Netherlands by international equine movements. *{i{ }Preventive Veterinary Medicine}*, 106(2), pp 108–122.
- Wilson, A. J. & Mellor, P. S. (2009). Bluetongue in Europe: past, present and future. *{i{ }Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences}*, 364(1530), pp 2669–2681.
- Wilson, A., Mellor, P. S., Szymaragd, C. & Mertens, P. P. C. (2009). Adaptive strategies of African horse sickness virus to facilitate vector transmission. *{i{ }Veterinary Research}*, 40(2), p 16.
- Wittmann, E. J. & Baylis, M. (2000). Climate Change: Effects on Culicoides -Transmitted Viruses and Implications for the UK. *{i{ }The Veterinary Journal}*, 160(2), pp 107–117.
- Zwart, L., Potgieter, C. A., Clift, S. J. & van Staden, V. (2015). Characterising Non-Structural Protein NS4 of African Horse Sickness Virus.(Saad, J., Ed) *{i{ }PLOS ONE}*, 10(4), p e0124281.