

ATIPIČNA KOKOŠJA KUGA

- ime
 - New castle disease; poimenovana po mestu New castle v Angliji, kjer so prvič opisali bolezen
- Paramyxovirus (PMV)
 - 9 serotipov
 - PMV 1: NDV, okužba možna pri skoraj vseh vrstah ptic
 - PMV 2: purani, ptice selivke (respiratorna obolenja, padec v nesnosti)
 - PMV 3: purani (padec nesnosti)
 - PMV 4: race (inaperentna oblika)
 - PMV 5: pri vseh vrstah perutnine (ne povzroča klinične slike)
 - PMV 6: race, gosi (inaperentno), purani (respiratorni znaki, padec nesnosti)
 - PMV 7: golobi
 - PMV 8 in 9: race, gosi (inaperentna oblika)
 - PMV 1, 2, 3 imajo zelo podobne znake in jih je zelo težko ločiti
- virus
 - povzročitelj tip 1 (PMV 1), rod Rubolovirus, družina Paramyxoviridae
 - 100-500 nm
 - RNK virus; negativna polarna enoverižna nesegmentirana molekula RNA
 - genom sestavlja 15.156 nukleotidov (15 kb parov)
 - 6 proteinov: L-polimeraza, HN-hemaglutinin, neuroaminidaza, F-fuzijski protein
- geni za posamezne proteine
 - v zaporedju: 3' – NP – P – M – F – HN – L – 5'
 - NP: nukleoprotein
 - P: fosfoprotein
 - M: matrix protein
 - F: fuzijski protein
 - HN: hemaglutinin – neuroaminidazni protein (omogoča vezave viruse na celice)
 - L: od RNA odvisna RNA polimeraza

virusna ovojnica

 - glikoprotein HN: omogoča vezavo virusa na celične receptorje
 - glikoprotein F: omogoča zlitje celičnih in virusnih membran in vstopanje virusnega genoma v gostiteljsko celico
- skica strukture virusa
?????

- patogenost PMV 1
 - med razmnoževanjem virusa nastanejo v okuženi celici virusni delci, ki vsebujejo neaktivni fuzijski glikoprotein FO
 - pri aktivaciji tega proteina, ki omogoča nastanek infektivnih mest ??????? pride do cepitve FO na dva peptidna, F1 in F2, ki ostaneta povezana z disulfidno vezjo
 - do cepitve pride zaradi delovanja proteaz v celicah gostitelja
 - F1 in F2 – različne Ak zaporedje na mestu cepitve
 - virulentni sevi: Ak 113 bazičnih Ak arginin (R), 115,116 – arginin ali lizin (R, K), 117 fenilalanin (F)
 - razmnožuje se v vseh celicah in tkivih, cepljenje sprožijo različna proteaze zelo virulentni virusi, sistemska okužba
 - slabo virulentni virusi: Ak 117 leucin (L): razmnoževanje le v prebavnem in respiratornem traktu (tipsin)

Virusni sevi	Virulenca pri kokoših	Ak (111-119) ob cepitvenem mestu FO
Herts 33	Visoka (cca 100%)	G-R-R-Q-R-R* F-I-G
Essex '70	visoka	G-R-R-Q-K-R* F-V-G
13 / 93	visoka	V-R-R-K-K-R* F-I-G
617 / 83	visoka	G-G-R-Q-K-R* F-I-G
34 / 90	visoka	G-K-R-Q-K-R* F-V-G
Beaudetle C	visoka	G-R-R-Q-K-R* E-I-G
La Sota	nizka	G-G-R-Q-G-R* L-I-G
D26	nizka	G-G-K-Q-G-R* L-I-G

- glede patogenosti jih uvrščamo
 - viscerotropni velogeni
 - nevrotropni velogeni
 - mesogeni (povzročajo manj težav)
 - lentogeni (za cepiva)
 - asimptomatski
- infekcija potrjena pri 236 vrstah ptic
- razvrstitev
 - seve virusa razvrstimo glede na patogenost in tropizem v 5 skupin
 - viscerotropni: velogeni sevi – akutne letalne infekcije s krvavitvami v črevesju (100% mortalnost)
 - nevrotropne velogene seve – respiratorne in živčne motnje z visoko smrtnostjo (golobi); odrasle do 50% mortalnost
 - mesogeni sevi – akutne respiratorne in živčne motnje z nizko smrtnostjo
 - leutogeni sevi – blaga ali neznavna respiratorna infekcija; potekajo latentno
 - asimptomatski sevi – avirulentni in se lahko replicirajo v črevesnem traktu; potekajo latentno

- občutljivost
 - imajo ovojnico in so občutljivi na dejavnike, ki uničijo ovojnico (ovojnico topijo topila na bazi klora)
 - temperatura: 36°C – uniči v 10 minutah
 - žarčenje (UV)
 - oksidacija
 - pH (7,2 obstojnost, od 3 do 13 ostanejo še živi)
 - različni dezinficijensi
 - eter, kloroform

- obstojnost
 - v iztrebkih na 37°C preživi 1 mesec
 - v vodi 14-25 dni
 - v kostnem mozgu in mišicah zaklanih piščancev najmanj 6 mesecev pri - 20°C ali do 4 mesece pri 4°C (z zamrzovanjem perutnine – skladiščimo virus)
 - v jajcah preživi več mesecev na sobni temperaturi in več kot leto dni na 4°C
 - v zakopanih truplih 121 dni (skupinske grobnice, živali zakopane po stamping out metodi)
 - v hlevu poleti 7 dni in pozimi 39 dni

- definicija
 - atipična kokošja kuga je infekcija ptic s katrimkoli aviarnim sevom PMV 1 z intracerebralnim indeksom patogenosti (ICPI) pri dan starih piščancih (*Gallus gallus*) 0,7 ali višjim;
(Council directive 92/66/EEC)
 - definicija direktno iz EU, v tej definiciji ni sekvence Ak – po pasažah se virus na cepnih mestih spreminja

- ND v evropskem prostoru
 - v zadnjih dveh letih izbruha v Veliki Britaniji, Severni Irski, na Danskem in v Italiji
 - v Sloveniji v intenzivnih rejah perutnine ni bilo izbruha od leta 1974
 - PMV 1 izolati vsako leto pri ljubiteljskih golobih vsako pomlad izbruhne
 - Zadnji izbruh v Slo je bil na Ptuju

- zgodovina
 - prvi pojavi: otok Java (1926), Anglija (1926), Koreja (1924)
 - prva panzootija: iz Azije (trgovinskih tokovi) v Angliji (1926) in drugod po Evropi (cca 30 let)
 - druga panzootija: iz srednjega Vzhoda v 60-ih letih zajela večino držav do 1973, vzrok trgovanja z eksotičnimi pticami
 - tretja panzootija: v 80-ih letih, vzrok tekmovalni golobi, 24 držav okuženih, 1984 izbruh ND pri perutnini v VB
 - paramiksovirusi mezogenega tipa → skozi pasaže → višja virulentnost

- vnos virusa in možnosti okužbe
 - horizontalni
 - kapljična infekcija
 - alimentarna infekcija (ko se krma vozi se prenese virus)
 - vertikalno (vprašljivo)
 - preko lupine (na lupini – prenos v valilnico)
 - okuženi embrii
 - ni pravega vertikalnega prenosa, ko gre za kokošjo kugo živali nehajo nesti, če pa že znese jajce – virus zamre z embrijem
 - okužba je lahko kontaktna (ljudje, lupina jajc) ali z vnosom (krma)
 - golobi so prinašalci virusa v intenzivne reje (iztrebki – okužba krme)
- najpogostejši modeli prenosa infekcije
 1. transport in gibanje živih ptic
 2. druge živalske vrste (kače v Braziliji, ljudje na oblačilih in laseh; pri ljudeh povzročajo konjunktivitis → virus ni zoonoza!!!)
 3. gibanje ljudi in transport opreme
 4. transport perutninskih izdelkov
 5. preko zraka (na kapljicah in prahu tudi do 10 km daleč stran od farme)
 6. kontaminirana hrana perutnine
 7. voda
 8. vakcine (veterinar iz farme na farmo, če ne menja igle)
- dovzetne živalske vrste
 - za okužbo z virusi APMV 1 je dovzetna vse perutnina – kokoši, pure, race, gosi, pegatke, jerebice, fazani, galebi, tekači, prosto živeče in okrasne ptice
 - najpogosteje zbolijo kokoši in golobi
 - PMV potrjen tudi pri kačah
- inkubacijska doba
 - je odvisna od patogenosti virusa (↑ patogenost → ↓ inkubacijska doba)
 - 2 do 15 dni
 - 21 dni je končni limit po 21 dnevih ni več možno, da je PMV infekcija
 - če apliciramo intracerebralno ali intratrachealno se inkubacija zmanjša
- klinični znaki, obolevnost, mortalnost
 - odvisno od: patotipa virusa, vrste živali, starost, imunskega statusa, stresa, drugih patogenov (npr: respiratorni virusi, mikoplazma), stresa, doze virusa in načina infekcije
- viscerotropna velogena oblika
 - perakutni potek
 - pogosta 100% mortalnost brez kliničnih znakov
 - respiratorne motnje
 - slabost
 - pogin

- visoka mortalnost
 - edem glave, okolica oči
 - zelena driska (lahko krvava)
 - tremor miškulature (v roki se trese cela kura)
 - tortikalis (spremembe v možganih)
 - paraliza kril in nog
 - opistotonus
- nevrotopna velogena oblika
 - nenaden pojav respiratornih motenj
 - sledijo nevrotropni znaki
 - padec nesnosti
 - morbidnost 100%
 - mortalnost: 50% pri odraslih živalih, 90% pri mladih
 - nenadni pogini: leži na trebuhu in glava iztegnjena (iščejo vodo, hlasi po zraku) pri atipični kokošji kugi; pri večini drugih nenadnih poginih ležijo ptice na hrbtu
- mezogena oblika
 - respiratorne motnje
 - padec v nesnosti
 - pri golobih ima živčne znake brez pogina
 - nizka mortalnost (do 20%)
- lentogena oblika (mikoplazma, Haemophilus)
 - golobi, piščanci
 - respiratorne motnje (težko dihanje)
 - driska
 - živčni znaki izjemno redki
 - solzenje
- patološke spremembe
 - spremembe niso patognomonične
 - v primerih perakutne infekcije in nenadnega pogina ter v primeru živčnih znakov je možno, da sploh ni nobenih patomorfoloških sprememb
 - pri vsaki sekciji obvezno pogledamo mejo med žlezovnikom in mlinčkom
- sum na atipično kokošjo kugo
 - edem podkožja v okolici sapnika, predvsem ob vhodu v prsni koš
 - edem in cianoza rože in podbradkov
 - polnokrvnost ali krvavitve po sluznici sapnika ali močno hemoragično vnetje sapnika
 - vnetje zračnih vrečk
 - pikčaste krvavitve po maščobi trebušne votline, po srčni in skeletni mišičnini in pod seroznimi opnami (patognomonično)
 - pikčaste krvavitve in ehimoze po sluznici žlezovnika, predvsem na meji z mlinčkom in okrog ustij mukoznih žlez (patognomonično)
 - edem, krvavitve, nekroze in ulceracije po sluznici črevesja, predvsem po Payerjevih ploščah, ileocekalnih tonzilah in drugih področjih z limfatičnim tkivom (podobno kot butoni na črevesju pri prašičih)

- edem in krvavitve po jajčnikih
- patohistološke spremembe
 - živčni sistem: encefalomyelitis, perivaskularna infiltracija limfocitov, proliferacija endotelnih celic
 - limfoidni tkivo: izginjaje limfoidnega tkiva, nekroze vranice, fokalna nekroza z uničenjem limfatične vranice in timusa
 - prebavila: hemoragične do nekrotične lezije nastanek limfoidnih agregatov
 - dihalni sistem: izguba ciliarnega epitelija, edem sluznic, edem zračnih vrečk, hiperemija in edem bronhov
 - na osnovi patohistologije se ne postavi diagnoza
- diagnostika
 - zelo nespecifična
 - izolacija in identifikacija virusa
 - detekcija protiteles
 - klinični znaki
 - patološko anatomske preiskave
- izolacija in identifikacija virusa
 - vzorci:
 - kloakalni, trahealni brisi
 - organi – praktično vsi
 - izolacija
 - na kokošnjih embriih (9-11 dni)
 - virus lahko povzroči zamiranje, izražena hemaglutinacijska aktivnost
 - celične kulture fibroblastov
 - virus se lahko izolira iz možganov (ker niso kontaminirani kot ostali organi)
- identifikacija in karakterizacija
 - test inhibicije hemaglutinacije (HI test) z uporabo monospecifičnih antiserumov (PMV 1 – PMV 9)
 - monokonalna protitelesa
 - določitev intracerebralnega indeksa patogenosti (ICPI)
 - v možgane se aplicira alantoisna tekočina in se 10 dni opazuje ter nato določi ICPI
 - določitev časa zamiranja embrijev
 - določitev Ak zaporedja cepnega mesta FO proteina (med 112-117)

Virus	patotip	ICPI	IVPI	MD T
Ulster 2C (cepni virus)	lentogeni	0,0	0,0	>150
Queensland V4	lentogeni	0,0	0,0	>150
Hitchner Bi (cepni virus)	lentogeni	0,2	0,0	120
F	lentogeni	0,25	0,0	119

La Sota (cepni virus)	lentogeni	0,4	0,0	103
H	Mesogeni	1,2	0,0	48
Muktoswar (dolgo kot cepni virus)	Mesogeni	1,4	0,0	46
Roahim	Mesogeni	1,45	0,0	68
Beaudetlec	Mesogeni	1,6	1,45	62
GB Texas	velogeni	1,75	2,7	55
NY Parrot	velogeni	1,8	2,6	51
Italien	velogeni	1,85	2,8	50
Hesta 33	Velogeni	2,0	2,7	48
Pigeon/Eng/83	/	1,5	0,0	120
Chicken England/84	/	1,9	2,1	60

- diferencialna diagnostika
 - zelo patogena aviarna isuficienca
 - infekciozni laringotrheitis
 - infekciozni bronhitis
 - druge okužbe s paramiksovirusi tip 2 in 3
 - vse bakterijske okužbe z visoko mortalnostjo (salmoneloza, akutne pasteroloze)
 - mikoplazmoza
 - pomanjkanje vitamina E
 - akutne zastrupitve (sol, podobne spremembe na žlezovniku)
 - tehnološke napake, ki povzročajo visoko smrtnost (zadušitev, toplotni stres, dehidracijo,...)

- ukrepi za preprečevanje in izkoreninjenje ND
 - ko je bolezen potrjena – stamping out
 - preventivni ukrepi
 - odredba prepisuje cepljenje vseh jat perutnine (več kot 500 živali) z uporabo živega atenuiranega cepiva po peroralni metodi (Odredba o preventivnem cepljenju in diagnostičnih in drugih preiskavah živali v letu 2000) in monitoring uspešnosti
 - pravilnik o veterinarsko sanitarnem nadzoru pa prepoveduje zakol perutnine cepljenje proti ND z živimi cepivi v času krajšem od 30 dni pred zakolom

- tipi cepiv in pričakovani imunski odgovor pri perutnini
 - namen cepljenja in zaščite organizma pred infekcijo in preprečevanje nadaljnega razmnoževanja ter možnosti širjenja infekta
 - tipi cepiv proti NDV
 - živa-atenuirana cepiva (lentogeni sevi NDV z ICPI nižjim od 0,4)
 - inaktivirana – mrtva cepiva
 - skandinavske države, Švica ne cepijo; klinični znaki + 80% pogin

- primerjava prednosti in pomanjkljivosti živih atenuiranih in inaktiviranih cepiv
 - živa cepiva

- + možna masovna aplikacija (voda, aerosol)
- + hitra stimulacija lokalne in humoralne imunosti
- + cena
- kratkotrajna imunost
- stranski učinki (kihanje, kašljanje, driska)

- inaktivirana cepiva
 - + ni stranskih učinkov
 - + dolgotrajna imunost
 - + možnost kombinacije več virusov
 - individualna aplikacija
 - možne poškodbe na mestu vboda
 - cena

- matične jate kokoši
 - program cepljenja proti ND
 - 2x cepljenje z atenuiranim živim cepivom (2-3 teden, 8-10 teden)
 - 1x cepljenje z inaktiviranim cepivom (17-19 teden)
 - vsa cepljenja morajo biti izvedena pred nesnostjo
 - humoralna imunost pri matičnih jatah (živali po cepljenju ne zbolijo več)
 - dobra imunost, ko titer Ig doseže 2 na osmo in 2 na četrto; pri titru 2 na četrto ne zbolijo več

- piščanci brojlerji
 - dokaj kratka življenjska doba živali (36 dni in več)
 - prisotnost maternalnih protiteles (do 2-3 tedne)
 - v ugodnih epizootioloških razmerah idealni način cepljenje v vodi za pitje 14 dan (blage post – vakcinalne reakcije in zadovoljitev imunski odgovor)
 - zahteve »Pravilnik v veterinarskem sanitarnem nadzoru...« cepljenje v vodi za pitje do 8 dne ali spray 1 dan (izvoz v države, ki ne cepijo)
 - razvoj humoralne imunosti proti NDV pri brojlerjih (graf) ????

- purani
 - nižja občutljivost za atipično kokošjo kugo
 - slabši imunski odgovor na cepljenje po spray in peroralni metodi
 - trend pitanja piščancev v Sloveniji do cca 20 kg /18 tednov)
 - 14 – 21 dan, 8 teden, 12 teden – živa atenuirana vakcina
 - ♂ se cepijo 3x z živo vakcino
 - ♀ se cepijo 2x, ker gredo prej v zakol

- neugodna epizootiološka situacija
 - matočne jate, jate konzumnih nesnic
 - 4-5 dan spray
 - 21 dan spray
 - 8-10 teden spray ali O/u
 - 16-18 teden spray
 - brojlerji
 - 1 dan spray (živa atenuirana)
 - 21 dan spray (živa atenuirana)

- purani
 - 20-25 dan i/m (inaktivirana vakcina)
 - 40 dan i/m (inaktivirana vakcina)
- navodilo o ukrepih za ugotavljanje, preprečevanje in zatiranje določenih kužnih boleznih perutnine
 - ob pojavu suma
 - takoj poslati trupla na ustrezne preiskave
 - epizootiološko poizvedovanje
 - neškodljivo uničenje trupel
 - zapora žarišča okužbe
 - popis vseh kategorij perutnine (tudi papige)
 - prepoved gibanja perutnine znotraj in izven gospodarstva
 - prepoved prometa in gibanja
 - ureditev dezbarier
 - ko je bolezen potrjena
 - prepoved prometa s perutnino, perutninskim mesom, surovinami, odpadki in drugimi predmeti
 - neškodljivo uničenje perutnine, odpadkov (stelja, krma, gnoj)
 - neškodljivo uničenje mesa že zaklane živali
 - neškodljivo uničenje valilnih jajc (kontaktna okužba lupine)
 - neškodljivo uničenje ali razkuževanje jedilnih jajc
 - DDD
 - okužbe območja (3 km)
 - popis gospodarstev s perutnino
 - osamitev in prepoved premikanja
 - postavitve dezinfekcijskih barier
 - prepoved gibanja ljudi, ki prihajajo v stik s perutnino, trupli in jajci
 - dovoljen prevoz perutnine v klavnico, ki je na okuženem območju ali prevoz v klavnico izven okuženega območja brez ustavljanja
 - prepoved odvažanja gnoja in gnojevke
 - prepoved sejmov, razstav in tekmovanj
 - ogroženo območje (10 km)
 - popis gospodarstev
 - kontrola prometa s perutnino in valilnimi jajci
 - prepoved prevoza perutnine izven ???
 - prepoved prevoza valilnih jajc razen v valilnico, ki jo določi inšpektor
 - prepoved sejmov, trga in razstav
 - 30 dni potem, ko je opravljena DDD
- pokočanje perutnine
 - za pokočanje perutnine se lahko uporabljajo naslednje metode
 - elektronarkoze
 - dekapitacija in dislokacija vratu
 - zaplinitve z ogljikovim dioksidom
 - mehanske naprave za uničevanje jajc in dan starih piščancev
 - druge metode
 - za jate, v katerih je manjše število ptic, se lahko uporabi intopulmonalna aplikacija

- za velike jate se lahko uporablja zaplenitev v zaprtem prostoru; število ptic naj ne bi presegalo 150 živali
- plini, ki se uporabljajo za usmrnitev
 - ogljikov dioksid: 17,5 kg/1000 m³, prostor mora biti nasičen 30 minut, živali so pokončane v 15 minutah
 - ogljikov monoksid: 8 kg/1000 m³, prostor mora biti nasičen 30 minut, živali so pokončane v 15 minutah
 - vodikov cianid (HCN); 3 kg/1000 m³, prostor mora biti nasičen 30 minut, živali so pokončane v 4 minutah (ekstremno toksičen, uporabljati ga sme le izkušeno osebje)
- apnene jame (pazimo na podtalnico in mokrišča)