

## 3.9.5 NODAVIRUS HOS MARIN FISK

Nodavirus gir sykdommen viral encephalopati og retinopati (VER) eller viral nervevevsnekrose (VNN), og lidelsen regnes som en alvorlig for marin fisk. I norsk sammenheng er mulig å spore sykdommen tilbake til slutten av 80-tallet (piggvar) og på 90-tallet (kveite). I 2006 ble sykdommen også påvist på torsk i flere oppdrettsanlegg, slik at viruset har aktualisert seg som et mulig problem i oppdrett av marine arter.

**Kjetil Korsnes**

kjetil.korsnes@hibo.no  
Avdeling for Fiskeri- og Naturfag, Høgskolen i Bodø  
Havforskningsinstituttet

**Egil Karlsbakk**

egil.karlsbakk@bio.uib.no  
Institutt for Biologi, Universitetet i Bergen

**Øivind Bergh**

oivind.bergh@imr.no

**Sonal Patel**

sonal.patel@imr.no

**Trond E. Isaksen**

trond.isaksen@bio.uib.no  
Institutt for Biologi, Universitetet i Bergen

**Audun H. Nerland**

audun.nerland@imr.no

**Are Nylund**

are.nylund@bio.uib.no  
Institutt for Biologi, Universitetet i Bergen

VER/VNN er klassifisert som en B-gruppesykdom, der praksis har vært å båndlegge anlegg ved påvisning. Hensikten er å fjerne syk fisk for å hindre smitteoverføring innen samme anlegg eller til nærliggende områder. Ved utvikling av sykdom eller påvisning av virus går Mattilsynet inn og båndlegger anlegg, og vurderer aktuelle tiltak i hvert tilfelle. Denne praksisen gjør at en mistanke eller påvisning blir svært alvorlig for en oppdretter. Mattilsynet har ikke hatt noen enhetlig praksis med hensyn til hvilke tiltak som skal iverksettes, men har hatt ulike vurderinger i ulike regioner av landet. Ny kunnskap om viruset gjør at en bør se nærmere på hvordan en bekjemper sykdommen.

**Utbredelse?**

Effektiv sykdomsbekjempelse krever at en kjenner smitteveiene, mottakelige verter og utbredelsen av sykdomsfremkallende organismer. For nodavirus ser smitteveiene ut til å være både vertikale (gjennom egg og melke) og horisontale (mellom fisk), og vertsregisteret er svært stort. Et av problemene for effektiv bekjempelse har vært den begrensede kunnskapen om utbredelse av viruset i både vill- og oppdrettsfisk. Måten sykdommen har vært håndtert på har videre gjort at slik kunnskap har vært vanskelig å fremskaffe. Med tanke på drastiske økonomiske konsekvenser ved båndlegging og sanering, er det ikke vanskelig å forstå at det kanskje ikke alltid har vært fisk med sykdomstegn som har vært underlagt undersøkelser.

Motivasjonen for å være selektiv i uttaket har vært til stede. Likevel har en fått noe informasjon om utbredelsen, gjen-

nom bruk av nye og bedre metoder for å påvise viruset. Metodikken er nå brukt til undersøkelser av villfisk, der en har funnet viruset hos arter som torsk, sei, makrell, rødspette og breiflabb. Disse undersøkelsene pågår fortsatt, og omfanget av dem er ikke omfattende. Likevel peker de mot at viruset er vanligere i både ville og oppdrettede bestander av marin fisk enn først antatt. En slik utbredelse vil i så fall medføre at dagens tiltak ved påvisning i oppdrettsanlegg ikke er spesielt effektive for å bekjempe sykdommen. Mye taler derfor for at en må endre forvaltningspraksis for sykdommen, og legge seg mer på linje med praksis rundt IPN-påvisninger hos laks.

**Nye sykdomsutbrudd**

Sommer og tidlig høst 2006 ble det registrert sykdomsutbrudd ved Havforskningsinstituttets forskningsanlegg i Austevoll (kveite) og Parisvatn (torsk), som begge ligger i Hordaland (Figur 3.9.5.1). I Austevoll har det vært påvist nodavirus på kveite tidligere, men utbruddet i Parisvatnet på torsk er første registrering på denne arten i Norge. Det er senere konstatert flere utbrudd andre steder, som viser at viruset også finnes i norske kommersielle torskeoppdrettsanlegg. At torsk er en motakelig art er kjent fra både Nord-Amerika og Skottland, og det har vært fryktet at en skulle få utbrudd her i landet. Utbruddet i Parisvatnet kom på torsk mellom 10–25 g ved en sjøtemperatur på 18–19 °C, der en observerte klassiske tegn som spiralsvømming og likevektsproblemer hos fisken. Et interessant trekk ved utbruddet er størrelsen på torsken, som er stor sammenlignet med sykdomsutbrudd i Nord-Amerika (torskeyngel) og Skottland (1,5–3,5 g). Produksjonen av torsk (7 410 tonn) var i Norge i 2005 beskjeden sammenlignet med laks, men det er forventet en kraftig økning i årene som kommer. Det er derfor grunn til å være oppmerksom på nodavirus som mulig sykdomsproblem.

Et eksempel på at nodavirus er blitt et sykdomsproblem er fra oppdrett av havabbor i Middelhavet. Der ble sykdommen første gang påvist i 1991, men problemet økte i omfang i 1995 med en rekke utbrudd, spesielt når sjøtemperaturen overskred 22–25 °C. Sykdommen etablerte seg raskt i denne regionen etter en import av sjøabbor til Malta, og spredte seg etter kort tid til andre anlegg i området. Det er imidlertid ikke stadfestet at spredningen skyldtes direkte smitte mellom anleggene, og derfor har det vært spekulasjoner om villfisk har vært involvert i spredningen av viruset. Ut fra funnene på villfisk gjort

**Figur 3.9.5.1**  
Utbrudd av VER/VNN hos oppdrettstorsk  
VER/VNN in commercially farmed cod.

ved Universitetet i Bergen (UiB), bør en se nærmere på om viruset kan overføres fra villfisk til oppdrettsfisk og *vice versa*. På basis av det forholdsvis store innslaget av bærere av viruset i undersøkte villtorskbestander (20–50%), er det i alle fall svært sannsynlig at infisert fisk har vært tatt inn i anlegg og brukt som stamfisk. Disse bærerverdier er foreløpige data fra prosjektene “Bakgrunnsnivåer av patogener hos torsk” og “Torskehelse – Kartlegging av sykdomsagens i Hordaland” ved UiB. I tiden fremover blir det en viktig oppgave å få oversikt over utbredelsen langs hele kysten av Norge.

#### Smitte mellom arter

Det store vertsregisteret til nodavirus gjør at en skal være oppmerksom på mulig overføring mellom ulike arter i oppdrett. I Norge er det lakseproduksjon som utgjør hovedtyngden av oppdrett, noe som vil vedvare i mange år fremover. Fra et forskningssynspunkt har det derfor vært viktig å undersøke om nodavirus kan bli et sykdomsproblem på laks. For å kunne iverksette tiltak som kan bidra til å hindre smittespredning eller -overføring, er det i mange tilfeller like viktig å avdekke mottakelighet for nye sykdomsorganismer som å finne nye sykdomsutbrudd. Det har ikke vært rapportert utbrudd av sykdommen hos laksefisk, men det finnes rapporter på laks med kliniske tegn i Skottland og funn av nodavirus-lignende partikler i hjertet hos laks i Norge.

Med bakgrunn i slike observasjoner ble det gjennomført et smitteforsøk der nodavirus ble injisert i laks, der en fant at laksen utviklet sykdom. En injeksjon av virus representerer ikke noen normal smitteoverføring, men den viser at viruset er i stand til å gi sykdom om fisken blir smittet. Med et eventuelt motsatt utfall (at fisken ikke ble syk eller bærer) ville en kunne ha konkludert med at nodavirus ikke er en fare for laks. På grunn av mottakeligheten vist ved injeksjon, har en gjort smitteforsøk der en har simulert en naturlig smitteoverføring ved å blande smittet og usmittet fisk i samme tank. Disse forsøkene vil gi oss svar på om viruset kan overføres til laks gjennom naturlige infeksjonsveier, og om marin fisk kan overføre viruset til laks.

En kan spørre seg hvorfor nodavirus betraktes som en alvorlig sykdomsfremkallende agens, og noe av svaret ligger i egenskaper viruset innehar. Nodavirus er et svært lite virus med en enkel oppbygging. Dette gjør at det er svært vanskelig å bryte



Foto: Sonal Patel

ned. Forsøk har vist at viruset overlever i vann med pH mellom 2 og 11, og at formalin har liten effekt. I oppdrettssammenheng kan det se ut til at ozonbehandling og bruk av middelet Virkon gir godt resultat, men mer tradisjonelle desinfeksjonsmidler som UV og klor- eller jodbaserte midler gir også en reduksjon i virusmengde. Det er ikke gjort mange forsøk for å dokumentere effekten av desinfeksjon på nodavirus, og det bør gjøres flere der en simulerer en oppdrettssituasjon. Blant annet er det konkludert med at vanlig ozoneringspraksis i næringen må endres for å ha god effekt på flere virustyper. Motstandsdyktigheten til nodavirus gjør at det overlever både i vannmassene og i verter og vektorer over lang tid. Evnen til å motstå nedbryting er sentral for spredning av viruset. Har viruset først etablert seg i en vert, vil verten kunne bære viruset gjennom hele livet og sannsynligvis overføre det til neste generasjon som stamfisk.

#### Forebyggende tiltak

For å unngå at nodavirus skal utvikle seg til et sykdomsproblem, bør en vurdere tiltak som screening (masseundersøkelser) av stamfisk, plassering av stamfisken i

landbaserte anlegg, vaksinasjon og generelle forebyggende tiltak.

#### Screening av stamfisk

Det bør unngås å resirkulere viruset i oppdrett gjennom å overføre nodavirus fra stamfisk til yngel (vertikal overføring). Derfor bør en undersøke all stamfisk for tilstedeværelse av virus før en velger ut stamdyr. Dersom viruset får etablert seg i stamfisken vil en både spre viruset og kunne få seleksjon for mer virulente (aggressive) utgaver. En resirkulering i oppdrettssammenheng kan gjøre fisk som overlever sykdomsutbrudd til bærere av slike aggressive varianter av viruset. I motsatt fall, med virusfri stamfisk, vil fisk bare møte virus med opphav i villfisk. Dermed får en ikke resirkulering, men eksponering mot villtypevirus, og kan unngå seleksjon mot mer virulente virusstammer.

I ville bestander av fisk vil det være en seleksjon mot for høy virulens, siden fisk som utvikler sykdom pga. aggressive virus raskt dør og gir minimal virusspredning. Av samme grunn vil også virus som overføres vertikalt (fra foreldre til avkom) i naturen være lav-virulente, siden egg og

Yngel er sårbare for infeksjon. I oppdretts-sammenheng er det en annen situasjon, med kontinuerlig påfylling av fisk for å kompensere dødelighet eller utgang. Dette medfører seleksjon for høyere virulens, siden en da stadig har verter som kan føre virulent-virus videre. Totalt sett er seleksjonspresset viruset blir utsatt for, både i oppdrettede og ville bestander, avgjørende for hvordan sykdommen vil utvikle seg i fremtiden. Hvilke virulensmekanismer nodavirus innehar er lite kjent, og er et område som bør undersøkes nærmere. Dette er viktig for å undersøke når fisken er utsatt for sykdomsutvikling. Smittefri stamfisk ser ut til å være én vei å gå, men det krever at en har gode metoder for å påvise viruset hos bærere, og at en har metoder for å ta ut vevsprøver for slik påvisning. Det arbeides derfor med å utvikle metoder for nodaviruspåvisning som ikke dreper stamfisken. Hvorvidt det er mulig å undersøke villfanget fisk for bærerstatus gjenstår å se, men det er mulig å velge en seleksjonsvei der det oppdrettes fisk som undersøkes og deretter velges ut som stamfisk.

#### *Stamfisk på land og kontroll av inntaksvann*

En forutsetning for å holde stamfiskbestanden fri for virus er å kunne beskytte den mot å bli utsatt for smitte. På bakgrunn av undersøkelser av utbredelse i ville bestander, tilråder vi å holde selektert stamfisk på land for å unngå kontakt med villfisk. Dette forutsetter at inntaksvannet behandles og desinfiseres for å unngå inntak av virus. Desinfeksjonen må ta høyde for de resistente egenskapene, slik at en benytter metoder som har dokumentert effekt på reduksjon av mengde virus. I stor grad handler det om prosesskontroll i stam- og settefiskanleggene, der en har full kontroll på oppdrettsbetingelsene for fisken. Tiltak som hindrer inntak av virus eller spredning internt i anlegget er sentrale. Hvordan anleggene er utformet og hvordan de drives er viktig for få kontroll med sykdommen.

I en optimal situasjon har vi fisken på land i et kontrollert miljø, og holder fisken der til den er robust og stor nok for å møte et eventuelt smittepress av nodavirus. Det er imidlertid uklart hvor stor fisken i så fall må være, men observasjoner kan tyde på at stor fisk også utvikler sykdommen. Tradisjonelt har likevel høy dødelighet vært assosiert med yngelstadiene. I norsk sammenheng trenger vi mer kunnskap om hvordan nodavirus gir sykdom på fisk av ulik størrelse, og hvilken betydning dette eventuelt har for hvordan vi forebygger eller bekjemper sykdommen. Det gjenstår mye arbeid for å avklare dette, og det er spesielt viktig for å vurdere mulige vaksineringsstrategier mot sykdommen.

#### *Vaksinasjon*

En forutsetning for en vaksinasjon er at en kjenner til sentrale egenskaper ved viruset, blant annet hvilke fiskegrupper (størrelse) som er mottakelige, virulensmekanismer og utbredelse. En vaksinasjon forutsetter også at fisken har et immunsystem som kan stimuleres, og dette gjør at det for de aller tidligste stadiene i livssyklusen ikke er mulig å bruke vaksiner. Patogener som finnes praktisk talt overalt kan ikke møtes med tradisjonelle veterinærmedisinske tiltak som sanering av fisken på alle infiserte anlegg. Det er langt mer naturlig å sammenligne med lakseoppdrettets måte å takle allestedsnærværende bakterier på, som vibriose- og kaldtvannsvibriosebakteriene. Her ble det tidlig utviklet gode vaksiner, og uten disse ville vi ikke hatt noen norsk oppdrettsnæring. I dag er disse sykdommene under kontroll og utgjør ikke noen trussel.

Kan vi lage vaksiner som beskytter mot nodavirus? Observasjonene på torsk tyder alt på at det er mulig å vaksinere denne arten slik at det utvikles beskyttelse mot viruset i god tid. Det finnes eksperimentelle vaksiner mot nodavirus som har gitt god beskyttelse i smitteforsøk med piggvar. En rekombinant vaksine basert på nodavirus fra kveite har gitt god beskyttelse av piggvaren i smitteforsøk, og det er også gjort forsøk med bruk av en såkalt DNA-vaksine mot et annet virus (rhabdovirus). Det interessante var at slik vaksine ga god beskyttelse også mot nodavirus, trass i at de to virusene er svært forskjellige. DNA-vaksiner er omdiskuterte og vil neppe få lov til å komme ut av laboratoriet på en stund, selv om det er få biologiske eller økologiske grunner til at slike vaksiner ikke kan brukes. Den rekombinante vaksinen vil nå bli utprøvd på torskeyngel, og samtidig er det kontakt med nodavirusforskere over store deler av verden, og kunnskapsutvekslingen er betydelig. Det er interessant å merke seg at DNA-vaksiner allerede nå utprøves i stor skala i USA og Canada.

En passende vaksinestrategi bør kombineres med strenge hygienetiltak rundt

stamfisk og yngelproduksjon. Ved å forhindre at yngelen kommer i kontakt med nodavirus før vaksinasjonen, kan vi holde smitterisikoen svært lav. Når fisken settes ut i et miljø der de sykdomsfremkallende organismene (patogenene) er vidt utbredt, vil den da være bedre beskyttet. Hygiene rundt stamfisk og yngel, og god kontroll mot vertikal overføring av yngelen vil, sammen med en god vaksinestrategi, lære oss å leve med nodavirus.

#### *Kunnskapsoverføring fra laksenæringen*

Det er ingen grunn til tro at forebygging og bekjempelse av sykdom hos marin fisk er vesentlig forskjellig fra hos laksefiskene. Erfaringene med produksjon av laks tilsier at forebyggende tiltak er basert på kunnskap om aktuelle sykdomsfremkallende organismer, kontroll med miljøet (vannet) og helsestatus på fisken selv. Generelle prinsipper som er viktige i lakseoppdrett vil derfor være like gyldige for marin fisk. Dette omfatter blant mye annet karmiljø, desinfeksjonsrutiner, fôringsregimer, generasjonsskille, helsetilsyn, vaksinasjon og stressreduksjon.

Mer enn 30 år med lakseoppdrett har vist at det er viktig å ha forebyggende tiltak i fokus. Ettersom marinfisknæringen er i sin spede begynnelse, er det mulig å bruke denne kunnskapen til effektiv reduksjon av risiko for sykdomsutbrudd. Erfaring med laks tilsier at transport av fisk over lange avstander medfører risiko for sykdomsspredning, og for marin fisk er det ennå mulig å vurdere begrensning av slik transport og mer regional produksjon. I tillegg er det viktig å vurdere miljømessige konsekvenser av marinfiskproduksjon, blant annet risiko for både sykdomsspredning og genetisk påvirkning til ville bestander. Er det for eksempel lurt å ha torskeoppdrett i nærheten av viktige gyteområder? Havforskningsinstituttet har frarådet oppdrett av torsk i Lofoten og Vesterålen. Fra et sykdomsperspektiv er det viktig å ha kunnskap om risiko for sykdomsoverføring mellom villfisk og oppdrettsfisk (og *vice versa*) før en bygger opp en storskalaproduksjon av marine arter.

#### **Nodavirus in marine fish species**

The fish nodavirus (betanodavirus) are causative agents of viral encephalopathy and retinopathy (VER), and are a widespread group of pathogens that affect a large number of fish species. In Norway nodavirus has caused disease in culture of turbot and Atlantic halibut, but recently new outbreaks of disease have been reported from both Atlantic halibut and Atlantic cod. As farming of marine fish is growing, we have initiated studies to investigate possible impact of different

isolates of nodavirus to farming of Atlantic salmon as well as cod and halibut. Our studies show that nodavirus is present in both farmed and wild populations of fish. Based on the results from these studies, we suggest that broodstock fish of cod and halibut should be kept in closed water systems and screened to avoid introduction or vertical transfer of virus. Polyculture of susceptible hosts should at present time be avoided until further studies of possible transfer of virus at marine sites are carried out.