

Klimaendringer og vektorbåren sykdom

En litteraturstudie om mulig effekt av klimaendringer på malaria, denguefeber og flåttbåren sykdom

Per Kristoffer Langbakk, MK11

MED-3950 5.årsoppgave - Profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Tromsø - Norges arktiske universitet

Veiledere:

*Bjarne Koster Jacobsen, ISM, UiT - Norges arktiske universitetet
Gunnar Kvåle, Senter for internasjonal helse, UiB*



i. Forord

Sommeren 2014 vurderte jeg mange tema som utgangspunkt for min 5.årsoppgave. Jeg kom tilfeldigvis over en kommentar i Tidsskriftet for den norske Legeforening hvor Gunnar Kvåle skrev om klimaendringer (1). Dette trigget nysgjerrigheten min, og jeg tok kontakt. Han sa seg villig til å være veileder på temaet, sammen med Bjarne Jacobsen som han kjente ved UiT. Jeg skylder begge en stor takk. Dette er et tema som i beste fall er litt på siden av deres spesialområder. Allikevel har de begge bidratt med råd, tips og verdifulle tilbakemeldinger.

Per Kristoffer Langbakk

Hansnes

7. mai 2016

ii. Innholdsfortegnelse

Forside	i
i. Forord	ii
ii. Innholdsfortegnelse	iii
iii. Sammendrag	v
iv. Nøkkelord, nomenklatur og forkortelser	v
- Forkortelser:	v
- Ordforklaringer:	vi
1. Introduksjon	1
1.1 Innledning	1
1.2 Teoretisk bakgrunnskunnskap	1
1.2.1 Malaria	2
1.2.2 Denguefeber	4
1.2.3 Flått og flåttbåren sykdom	5
1.2.4 Metoder for overvåkning og datainnsamling	7
2. Materiale og metode	8
3. Resultater	9
3.1 Malaria	9
3.1.1 Endring i utbredelse	10
3.1.2 Årsaker	10
3.1.3 Fremtidig utvikling	11
3.2 Dengue feber	11
3.2.1 Endring i utbredelse	12
3.2.2 Årsaker	12
3.2.3 Fremtidig utvikling	13
3.3 Flått og flåttbåren sykdom	13
3.3.1 Endring i utbredelse	14
3.3.2 Årsaker	15
3.3.3 Fremtidig utvikling	15
4. Diskusjon	16
4.1 Hovedoppsummering	16
4.2 Klimatiske faktorer	16
4.2.1 Temperatur	16
4.2.2 Nedbør	19
4.2.3 Mikroklima	19

4.3 Endring av verter og reservoarer	20
4.4 Spredning	24
4.4.1 Spredning med vektorer	24
4.4.2 Spredning grunnet menneskelige faktorer	25
4.5 Hva gjøres i dag?	26
4.6 Styrker og svakheter	27
4.6.1 Kvalitet av data	27
5. Konklusjon	29
6. Referanser	31

iii. Sammendrag

FNs klimapanel er klare i sin konklusjon. Klimaendringer er faktiske, og man må forberede seg på endrede levetilstander, i hele verden. Blant utfordringene med å spå fremtiden, finner man vektorbåren sykdom. På grunn av kompleks økologi som inkluderer mikrobe, vektor og vert, kan det være verdifullt å undersøke i hvilken grad de påvirkes av endret klima. I denne oppgaven har man sett nærmere på hvorvidt sykdommene denguefeber, malaria, Lyme borreliose og skogsflåttencefalitt påvirkes av endrede klimatiske forhold. Relevant litteratur er innhentet og analysert. Alle fire sykdommer er på fremmarsj enkelte steder i verden, selv om malaria globalt sett har en minkende insidens. Dette skyldes ikke ene og alene klimaendringer, men spesielt økt temperatur er med å bidra til gunstige forhold for sykdommene. I tiden fremover kan man forvente økt forekomst, spesielt i randsonene av i dag endemiske områder. Migrasjon, krig og konflikter sekundært til klimaendringer kan også bidra til økning. Dette legger nok en stein til den byrden klimaendringer gir. Man bør globalt gjennomføre tiltak i henhold til FNs klimapanelers rapporter.

iv. Nøkkelord, nomenklatur og forkortelser

- Forkortelser:

- DDT - Diklor-Dietyl-Trikloretan. Giftig kjemisk substans. Effektivt insektmiddel.
- DENV1-4 - Denguevirus subtype 1-4
- DF - Denguefeber. Sykdom hos mennesker forårsaket av denguevirus
- IPCC - Intergovernmental Panel on Climate Change, FNs klimapanel
- Moh - Meter over havet
- SD - Standard Deviation, standardavvik. Statistisk begrep som angir spredning av enkeltobservasjoner rundt et gjennomsnitt.
- TBE - Tick-borne encephalitis engelsk for skogsflåttencefalitt. Infeksjonssykdom i sentralnervesystemet forårsaket av tick-borne encephalitis-virus
- TBEV - Tick-borne encephalitis virus. Virus som forårsaker skogsflåttencefalitt
- WoS - Web of Science. Artikkeldatabase hvor man blant annet kan spore artikler fremover i tid for å se hvordan de har blitt referert.

- Ordforklaringer:

- Acidose - En tilstand hvor kroppens blod er surt. pH er lavere enn det optimale, og tett regulerte intervallet 7,35 - 7,45.
- *Aedes* - Myggfamilie som blant annet kan bære denguevirus
- *Anopheles* - Myggfamilie som kan bære malariaparasitter.
- *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.) - artskompleks omfatter minst 19 ulike spiroketer som alle kan gi samme sykdomsmanifestasjon hos mennesker.
- *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (s.s) - en av de 19 genotypene som inngår i s.l.
- Eksogen inkubasjonstid - Tiden fra en vektor får i seg parasitten, til den kan smitte nye verter.
- EndNote - Dataprogram som automatisk holder orden på referanser og kilder i en tekst.
- Erythema migrans - Et karakteristisk utslett som av og til kan sees ved borreliose-infeksjon. Rødme i et område med en hvit ringformet oppklaring.
- Hepatomegali - En tilstand hvor leveren er forstørret.
- Hypnozoit - Hvilende malariaparasitt av typen *plasmodium vivax*. Kan reaktiveres uker, måneder eller år etter initial smitte fra mygg.
- Ikterus - En opphopning av bilirubin i blodet gir huden et gulaktig skjær. Kan oppstå ved leversvikt, ettersom bilirubin brytes ned i leveren.
- Inokulasjon - Overføring av smittestoff (parasitt) til ny vektor eller vert.
- *Ixodes* - Familie av leddyr kjent som flått i Norge. Kan bære *borrelia burgdorferi s.l.* og *Tick-borne Encephalitis Virus*
- Malaria - (av gammel italiensk: *mala aria* - dårlig luft) Fellesbetegnelse på sykdom forårsaket av en av de fem *Plasmodium*-parasittene, *P.falciparum*, *P.vivax*, *P.malariae*, *P.knowlesi* og *P.ovale*.
- Merozoitt - En bestanddel av malariaparasitten. Frigis fra infiserte leverceller til blodbanen, og angriper røde blodceller.
- Pages - Tekstbehandlingsprogram for Mac og PC.
- Refraktært sjokk - En tilstand med for lav perfusjon av kroppens organer, som ikke bedres ved tilførsel av væske i blodbanen.
- Sporozoit - Malariaparasitt som overføres fra mygg til menneske ved blodsuging. Invaderer leverceller hvor de induserer produksjon av merozoitter.
- Schizont - Mangekjernet celle som kan gi opphav til mange merozoitter. Kan dannes både av leverceller og blodceller.
- Spirokete - Gramnegativ, trådformet og spiralsnodd bakterie

- Vektor - Mellomvert som kan bære en mikroorganisme fra en smittekilde til en annen, og som aktivt oppsøker den andre verten.
- Vektorbåren sykdom - Sykdom som er avhengig av en mellomvert for å smitte mellom mennesker.
- Virustiter - Mengden virus i blodet. Sier noe om hvor alvorlig infeksjon er, og hvor stor sannsynligheten er for å smitte nye vektorer som inntar blodmåltid.

1.Introduksjon

1.1 Innledning

IPCC sin rapport om klimaendringer er klar. Temperaturer, havnivå og konsentrasjon av drivhusgasser har økt, mens mengden snø og is har blitt mindre i løpet av de siste 60 år. Noen av endringene er større enn på århundrer og årtusener (2). Uavhengig om disse endringene er menneskeskapt eller ei, vil det ha innvirkning på hvordan vi lever våre liv, og hvordan samspillene i naturen fungerer. University College of London og det anerkjente medisinske tidsskriftet The Lancet har samarbeidet om en kommisjon som skulle forsøke å finne ut mer om hvilke effekter klimaendringer vil ha på helse. I artikkelen forutser de, blant annet, at antall tilfeller av vektorbåren sykdom som dengue-feber (DF), malaria og skogsflåttencefalitt (Tick-borne encephalitis, TBE) kan øke drastisk mot år 2100 (3).

På grunn av det komplekse og interessante ved vektorsykdommers natur, ønsket jeg å lære mer om sammenheng mellom det og klimaendringer. Som et rammeverk vil jeg se nærmere på de nevnte sykdommene, malaria, denguefeber og TBE, samt Lyme borreliose som har likehetstrekk med TBE når det gjelder utbredelse og type vektor. På alle bebodde kontinenter vil man finne minst én av disse sykdommene. Om det er generelle trekk kan det antas at det også gjelder slike andre vektorsykdommer. Oppgaven skal forsøke å gi svar på følgende spørsmål:

1. Er det endring i utbredelse av disse vektorsykdommene: malaria, denguefeber, borrelia og TBE?
2. Kan disse eventuelle endringene forklares av klimaforandringer?
3. Kan man forutsi noe om fremtidig utbredelse?

1.2 Teoretisk bakgrunnskunnskap

For å kunne forstå hvordan klimaendringer kan innvirke på epidemiologien av nevnte vektorsykdommer, er det viktig å ha en grunnforståelse for biologien til de patogene mikrobenes og vektorenes som bærer dem.

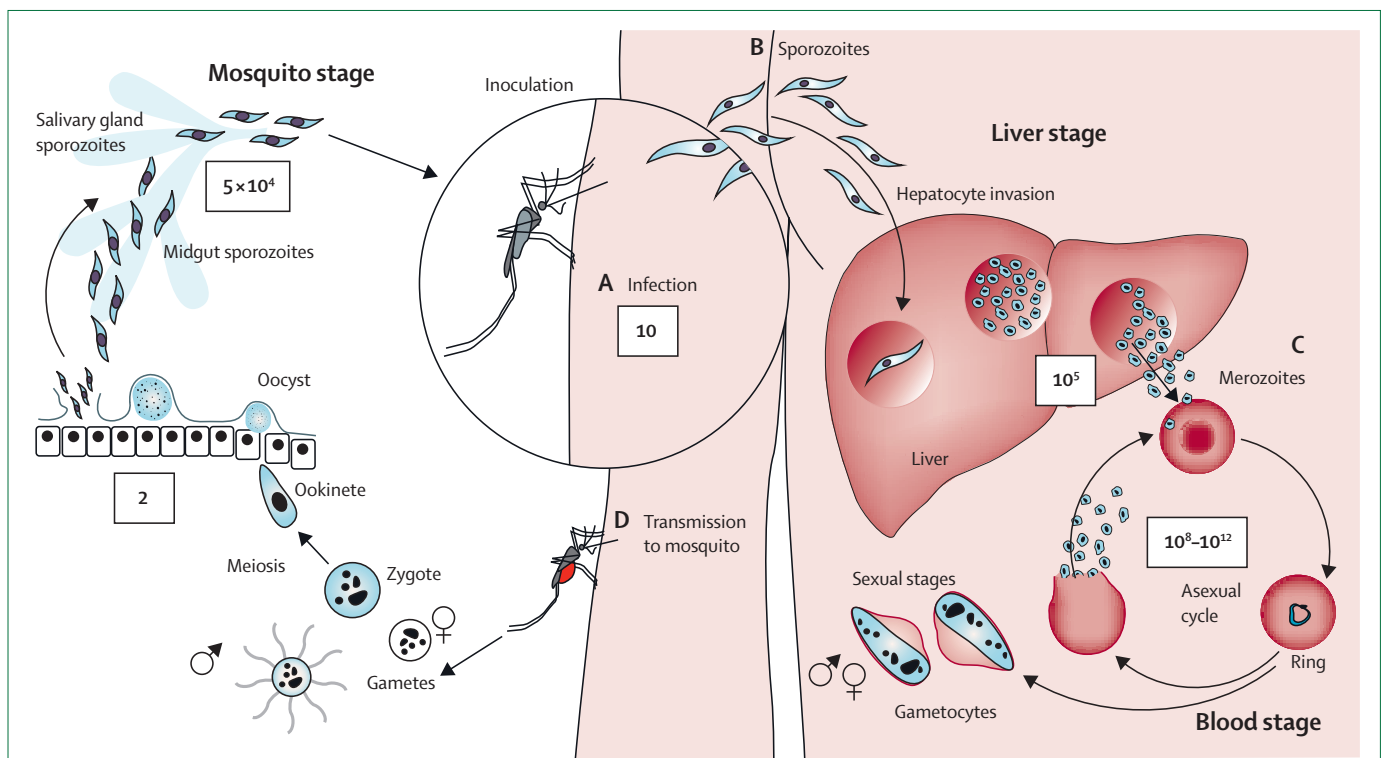
1.2.1 Malaria

En av sykdommene som stjeler flest leveår i verden er malaria. Hvert år regner man med at 214 millioner (usikkerhet: 149 - 303 millioner) mennesker blir syke og 438 000 (usikkerhet: 236 000 - 635 000) dør, hvorav 2/3 er barn under 5 år (4, 5). Mer enn 3 milliarder mennesker bor i et av over 100 land hvor sykdommen er endemisk. Malaria forårsakes av parasitter med en kompleks livssyklus, som inkluderer flere stadier hos mennesker. Hunnmygg fra familien anopheline bærer parasitter i sine spyttkjertler, og overfører smitten til mennesker ved blodsuging. Mygg kan igjen bli smittet av infiserte mennesker. Dette medfører at man har et smittebasseng hos både mennesker og mygg, men at myggen er nødvendig for å spre smitte (6).

Parasittene tilhører *plasmodium*-familien, og man kjenner til fem arter som kan gi sykdom hos mennesker: *p.vivax*, *p.malariae*, *p.falciparum*, *p.knowlesi* og *p.ovale*. Parasittens livssyklus er avansert, og varierer noe fra art til art. Følgende beskrivelse og figur (fig. 1) gjelder *P.falciparum*, men skiller seg ikke stort fra de andre typene. Når de såkalte *sporozoitene* - parasittene fra myggens spyttkjertler - kommer inn i blodbanen hos mennesker, vandrer de til leveren. Her infiserer de leverceller, som utvikler seg til *schizonte*. Det er flerkjernede celler som inneholder mange *merozoitter*, små parasitter. Etterhvert vil schizontene sprekke. Merozoittene kommer da ut i blodbanen, hvor de infiserer røde blodceller (6, 7). Blodcellene blir påvirket til å enten lage nye merozoitter, schizonte, eller kjønnede gametocytter. Hvis sistnevnte tas opp av en mygg under et blodmåltid, vil denne myggen smittes. Disse parasittene vil ved meiose - kjønnet celledeling - multipliseres i myggen, og infisere spyttkjertlene slik at de kan overføres til nye mennesker ved blodmåltider. Det er kun et fåtall av de infiserte røde blodcellene som blir kjønnede gametocytter, men disse er essensielle for videre smitte (4, 7). Det er én vesentlig forskjell mellom *P.falciparum* og to andre parasittarter. *P.vivax* og *P.ovale* kan danne såkalte *hypnozoitter* i leveren. Disse er hvilende parasitter som ikke gir infeksjon til å begynne med. De kan derimot reaktiveres uker, måneder eller år etter egentlig inokulasjon (8).

Klinisk presenterer gjerne malaria med feber. Andre uspesifikke symptomer inkluderer følelse av uvelhet, hodepine, fatigue, muskelsmerter og abdominalt ubehag (4). Mens de fleste kun vil ha feber, mild anemi og lett forstørret milt, kan sykdommen i alvorlige tilfeller gi ikterus, lungeødem, koma, og eventuelt død. Barn er mer utsatt for hepatomegali,

alvorlig anemi og hypoglykemi. Koma som følge av cerebral malaria, og metabolsk acidose kan forekomme i alle aldre (4). Spesielt acidose har vist seg som den beste prognostiske faktoren for (4, 7). Rent patofysiologisk tror man at sammenklumping av røde blodceller og tilstopping av små blodkar er med på å forverre den globale hypoperfusjonen. Dette gir økt andel anaerob forbrenning, og etterhvert metabolsk acidose (7). På samme måte kan blodstrømmen til morkaken bli dårligere. Risikoen for lav fødselsvekt doubles dersom mor har malaria i morkaken under svangerskapet (4).



Figur 1. Malariaparasittens livssyklus. En infisert mygg biter et menneske (A) og overfører sporozoitter. Disse transporteres gjennom blodbanen til leveren (B) hvor de multipliseres i leverceller. Levercellene produserer merozoitter, og kalles selv lever-schizonter. Disse schizontene sprekker (C) og frigjør merozoittene ut i blodbanen. Her vil de fortsette å infisere røde blodceller for å danne nye schizonter, og fortsette formeringen. Det dannes også noen kjønnede gametocytter som kan tas opp av mygg ved blodmåltid (D). Disse parasittene danne egg i myggen. Eggene sprekker etterhvert, og nye sporozoitter transporteres til myggens spyttkjertler, klare til å overføres ved neste blodmåltid. Figur fra White et al (3), tillatelse til gjenbruk innhentet.

Som behandling har man i flere hundre år brukt barken fra et spesielt tre (9). Det var først i 1820 at man oppdaget at treet inneholdt det aktive middelet kinin. Siden har kinin og andre derivater blitt brukt aktivt som profylakse og behandling av sykdommen. Etter andre verdenskrig begynte man å bruke DDT og andre insektmidler for å hindre utbredelse av myggen (10). På den måten kunne man kontrollere vektoren snarere enn sykdommen. Dessverre begynte man å bruke midlene ukritisk, blant annet i landbruket, og myggene utviklet resistens på samme måte som bakterier blir resistente mot antibiotika. I 1969 ble

denne strategien lagt bort (9). Også parasitten har med tiden vist resistens mot medisinsk behandling, herunder klorokin og andre kinin-derivater. På 70-tallet kom et nytt malariamiddel, artemisin, og innsatsen mot malaria ble på nytt rettet mot behandling av sykdommen. Den dag i dag jobbes det intenst over hele verden med å utvikle en effektiv vaksine (10). Tidligere forsøk har vist seg å være lite effektive.

Det finnes rundt 500 ulike *anopheles*-myggarter. Ca. 100 av disse kan overføre malaria til mennesker. I de endemiske områdene er det dog kun 30 til 40 arter som kan bære *plasmodium*-parasitter (5). Myggen går igjennom fire livsstadier; egg, larve, puppe og voksen. Tiden på hvert stadium varierer stort med temperatur, fuktighet og hvilken art det er. På 1800-tallet var malaria endemisk i sørlige deler av Norden, og det var lokale utbrudd også i Norge (11). Et spørsmål er om endret klima kan føre til at malaria kommer tilbake til områder hvor det ikke har vært endemisk på hundrevis av år.

1.2.2 Denguefeber

I dag bor ca 2,5 milliarder mennesker i områder hvor denguefeber (DF) er endemisk, inkludert Nord- og Sør-Amerika, Karibien, Asia og Afrika. Hvert år estimerer man at 390 millioner blir smittet (12), og mellom 0,5% og 3,5% av smittede dør. WHO rangerer sykdommen som verdens viktigste myggbårne virussykdom. De har hatt en 30 ganger økning i antall rapporterte tilfeller siste 50 år (13). Sykdommen varierer fra asymptomatisk til fulminant hemorragisk feber. Vanlige symptomer er feber, intens hodepine, muskel- og leddsmerte, anoreksi, kvalme, oppkast og utslett. Man har ingen spesifikke antivirale medisiner, og ingen godkjente vaksiner. Behandlingen består i å gjenkjenne tilstanden tidlig, og støtte kroppens egenfunksjon før det eventuelt utvikles refraktært sjokk (14). Det er en situasjon hvor dårlig blodgjennomstrømming (perfusjon) av kroppens organer ikke blir bedre av væskebehandling. Denguefeber deles klinisk inn i tre faser. Etter en inkubasjonstid på 3 til 7 dager vil det raskt utvikles feber, som også varer i 3 til 7 dager. Kroppstemperaturen går så ned, og den kritiske fasen begynner. 2-4% av pasientene vil få alvorlig dengue (tidligere kjent som dengue hemorragisk feber), og noen av disse kan da utvikle refraktært sjokk, som nevnt over. De aller fleste rammes ikke av alvorlig dengue. Disse, samt de som kommer seg helskinnet gjennom den kritiske fasen, går over i rekonvalesensfasen som varer 2-3 dager (14).

Denguefeber skyldes smitte med en av fire serotyper av denguevirus, DENV1-4. Det er et RNA-virus som tilhører flavivirus-familien (14). Myggartene *Aedes aegypti* og *Aedes albopictus* er de to vanligste smittebærerne, men også andre *Aedes*-arter kan bære smitte, samt enkelte aper. Myggen finnes ofte i urbane og suburbane områder, hvor den formerer seg i naturlige og kunstige vannsamlinger, det være seg små tjern, bildekk, hermetikkbokser, bøtter eller lignende (15).

Smittesirkelen begynner med at myggen biter en person med høyt virustiter, altså mye virus i blodet sitt, og får i seg virus under blodmåltidet. Den eksogene inkubasjonstiden, altså tiden fra myggen har fått i seg viruset, til viruset har blitt replikert og er tilstede i myggens spytt, er 8-12 dager. Etter det kan viruset overføres til alle nye mennesker myggen biter i løpet av dens ca 1 måned lange liv. Når et menneske bites og får i seg viruset, tar det fra 3 til 14 dager, vanligvis mellom 4 og 7, før personen er viremisk og har høy titer (16).

Har man vært smittet med en av serotypene, vil man inneha en viss immunologisk resistens mot denne serotypen. Dersom man senere derimot smittes med en av de andre serotypene, kan det gi en mer alvorlig tilstand. Viruset vil da bruke kroppens immunologiske respons mot seg selv. Immunceller kjenner igjen viruset, men ikke godt nok til å ødelegge det. Viruset blir presentert for makrofager og monocytter (to typer immunceller), som vil ta inn viruset. Dengueviruset formerer seg i slike celler, og blir så fraktet rundt i hele kroppen. Dette kan gi en viremi, og er muligens opphavet til alvorlig dengue (14).

1.2.3 Flått og flåttbåren sykdom

Flått er et leddyr i *Ixodidae*-familien. Det finnes totalt over 800 arter, men i Norge er det kun observert 13 ulike. Blant disse er det i Europa *Ixodes perseculates* og spesielt *Ixodes ricinus* som potensielt kan overføre sykdom til mennesker. Dyret går igjennom 3 aktive livsstadier: larve, nymfe og voksen, samt en inaktiv periode som egg (17). For å vokse fra et aktivt stadium til det neste, må flåtten spise. Det gjør den ved å suge blod fra vertsdyr, inkludert mennesker. På den måten kan den få i seg virus eller bakterier som den kan gi videre ved neste måltid. Det tar mellom 3 og 7 år for en flått å vokse fra egg til egg-
leggende voksen, avhengig av temperatur og luftfuktighet. Smittepotensialet øker ettersom

patogene mikrober overføres *transstadialt*. Det innebærer at flåtten bærer med seg mikrober fra et livstadie til det neste. Slik kan for eksempel en larve som har blitt smittet av et patogen, spre smitten videre som nymfe, ofte opptil 2 år senere (18). I tillegg har flåtten et potensiale for *transovarial* overføring av mikrober, at en flåtthunn overfører smitte til avkommet sitt. På den måten kan larver bære patogene mikrober - både virus og bakterier - selv om de ikke har hatt et blodmåltid fra en vert enda. Dette er antatt å være mindre effektivt enn transstadial, men kan gi infeksiose larver (19). Den siste kjente måten flått kan få i seg patogene mikrober på, er gjennom såkalt samspising (eng. *co-feeding*). Det innebærer at flere flått sitter tett på en vert. Mikrober kan da smitte direkte mellom flåttene. Samspising blir ofte brukt som forklaring på hvordan flått kan bli infeksiose etter å ha sugd blod fra et vertedyr uten virus eller bakterier i blodet, som er tilfelle med større hjortedyr (18).

I denne oppgaven kommer jeg til å ta for meg to flåttbårne sykdommer. Lyme borreliose (også kalt Lyme sykdom eller borreliose) forårsakes av spiroketen *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.). Dette artskomplekset består av minst 19 ulike genotyper, og i Europa vet man at i hvert fall fem av disse kan gi sykdom hos mennesker: *B.burgdorferi sensu stricto* (s.s), *B.garinii*, *B. afzelii*, *B.spielmani* og *B.bavariensis* (20). Flere av de andre genotypene forekommer også i Europa, men man er usikker på patogenisiteten. Vanlige symptomer er leddsmerter, nevrologiske utfall eller et karakteristisk utslett rundt stikkstedet, såkalt *erytema migrans*. Symptomatisk og bekreftet infeksjon behandles med antibiotika i 14 dager.

Borreliose er en sykdom forårsaket av bakterie, og må ikke forveksles med skogsflåttencefalitt (Tickborne Encephalitis: TBE) som forårsakes av et virus. Man har identifisert tre subtyper av viruset, som alle har fått navn etter primært endemisk område. I Norge ser man først og fremst den vesteuropeiske utgaven (W-TBEV), da *I.ricinus* er hovedvektor. Det finnes i tillegg en genotype fra Sibir (S-TBEV) og en fra det fjerne Østen (FE-TBEV) (21), men disse har man ikke til nå sett i Norge. Viruset kan ved smitte til mennesker gi infeksjon i sentral-nervesystemet, og utslaget vil da variere fra nærmest asymptomatisk til dødelig. 3% av de smittede vil få permanente nevrologiske sekveler (22). Det finnes en effektiv vaksine mot skogsflåttencefalitt, men ingen spesifikk behandling om man først er smittet.

Flåttbårne sykdommer opptrer bare i områder hvor flått er endemisk. Disse zoonotiske sykdommene krever derfor at både flått, patogene mikrober og kompetente vertsdyr finnes i samme område. Derfor kan studier om hvor flått og deres vertsdyr lever, gi oss en pekepinn på hvor stor muligheten for smitte er.

1.2.4 Metoder for overvåkning og datainnsamling

For å danne seg et bilde av utbredelse av både vektor og sykdom, bruker forskerne mange metoder. De mest håndfaste er feltstudier der man leter etter vektorer i naturen. Ved studier av flått er det viktig å skille mellom de som plukkes fra dyr, og de som finnes fritt i naturen, da man vil se ulik prevalens av parasitt-bærerskap i disse to gruppene. Finner man eksemplarer, kan antallet sammenlignes med andre studier. Enten fra samme sted ved tidligere tidspunkter, eller fra andre steder. Man får da dannet et bilde av eventuell endring, både i tid (temporalt) og sted (spatialt). Videre er det interessant å finne ut hvor stor andel av vektorene som er bærere av eventuell sykdom. Da kan man bruke ulike biokjemiske metoder, avhengig av vektor og sykdom. For eksempel i Hannover, der man sjekket for borrelia i flått. Først løste de opp flåtten, og så gjorde de en polymerase kjedereaksjon-analyse (PCR) av suspensjonen for å detektere borrelia-bakterien (19). Det ga en indikasjon på hvor stor andel av flåtten som var infisert.

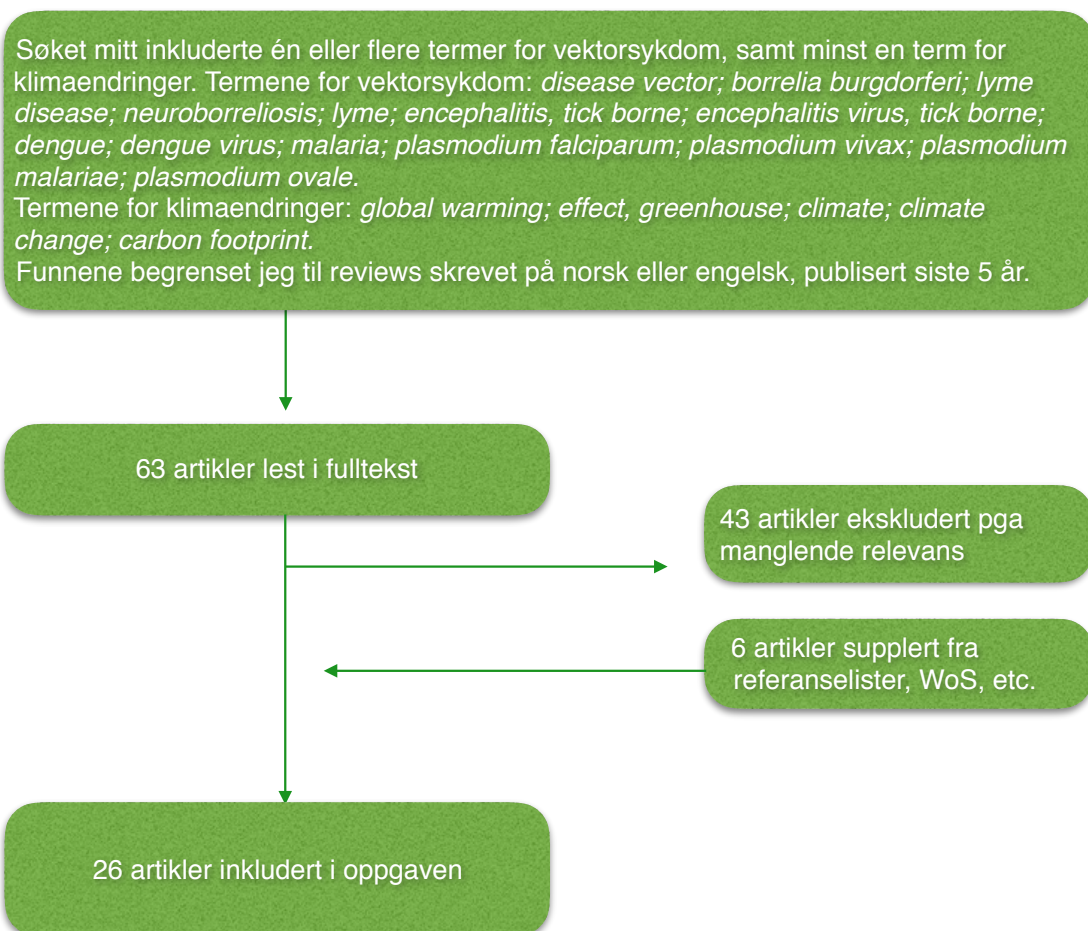
For å undersøke hvor mange tilfeller av sykdom som har oppstått, bruker de fleste forskerene tall fra helsevesenet. Enten lokale sykehus, regionale foretak eller nasjonale/ internasjonale organisasjoner. Kriteriene for sykdom vil naturlig nok variere fra sted til sted. I Norge er malaria, denguefeber og borreliose nominativt meldepliktige til MSIS som gruppe-A sykdommer. I tillegg faller skogsflåttencefalitt inn under «virale infeksjoner i sentralnervesystemet». Dette er med på å gi god statistikk og data på forholdene i Norge. Det er forholdsvis enkelt å melde, enten på nett eller med standardisert skjema, og det skal ikke være noen forskjeller mellom helseregionene. Disse sykdommene er relativt sjeldne her i landet, og det er ikke like enkelt med systematisk registrering overalt.

For å få klimadata til å bruke i sine modeller, har man flere muligheter. I en gjennomgang av Mabaso et al, hadde de fleste studiene benyttet seg av data fra meteorologiske stasjoner. Dette var i hovedsak daglige målinger som de fleste hadde aggregert til

månedlige estimater (23). Det er også mulig å bruke satellittdata, enten i kombinasjon med lokale meteorologiske målinger, eller alene.

2. Materiale og metode

Jeg ønsket å bygge et søk hvor jeg inkluderte minst en vektorbåren sykdom, samt klimaendringer. Søket ble gjort i pubmed, og søkerordene er oppført i figur 2. Det ga meg 63 artikler som jeg leste i fulltekst. Ikke relevante artikler ble ekskludert. Videre har jeg benyttet meg av referanselister, tips fra veilederene mine og databaser som Web of Science, og inkludert ytterligere artikler som søket mitt ikke dekket.



Figur 2. Flytskjema over hvordan artikler ble inkludert og ekskludert i oppgaven. WoS: Web of Science. Søket ble gjennomført i juni 2015, og siste 5 år tilsvarer da juni 2010 - juni 2015.

Mellom sommer og jul 2014 ble tema spesifisert i samråd med veilederene. Prosjektplan og disposisjon ble ferdigstilt januar 2015. Denne ble brukt som utgangspunkt for oppgaven, og jeg har jobbet gradvis med å fylle ut punktene. I juni 2015 ble søket gjennomført. Innledningen var i hovedsak ferdigskrevet høsten 2015. «Resultater» var ferdig i februar 2016, og resten av oppgaven ble ferdigstilt våren 2016. Underveis har jeg møtt lokal veileder 6 ganger. Teksten er skrevet i Pages, og EndNote er brukt til å organisere referanser.

3. Resultater

I denne delen vil jeg presentere artiklene jeg fant i mitt søk. Totalt fant jeg 26 artikler, som jeg har oppsummert i tabeller med hensyn til mine problemstillinger.

3.1 Malaria

Etter det systematiske søket, endte jeg opp med kun 4 artikler som besvarte mine problemstillinger. Derfor har jeg supplert med artikler fra referanselistene og WoS.

Artikkel	Område	Endring i utbredelse?	Skyldes det klimaendringer?	Fremtidig utvikling?	Kommentar
Afrane Y, 2012 (24)	Høylandet i Øst-Afrika (Kenya)	Høyere opp fra slutten av 80-tallet.	Ja, men også avskoging.	Mange faktorer. Uoversiktlig.	
Githeko AK, 2012 (25)	Høylandet i Øst-Afrika (Kenya)	Økt i områder over 1400-1500 moh	Ja, herunder klimavariasjon og avskoging.	Kan forvente flere epidemier.	
Mbenda HG, 2014 (27)	Kamerun	Doblet siden 90-tallet.	Migrasjon samt oversvømmelser.	Mer spredning, ny resistens?	
Petersen E, 2013 (30)	Soner uten malaria	Kun sporadisk etter WWII	Nei. Skyldtes krig og masse migrasjon	<i>P.vivax</i> -epidemier er mulig i Europa.	
Mabaso MLH, 2012 (23)	Afrika	Tilbake på afrikansk høyland	Ja, først og fremst regn. Temperatur i noen regioner.	Vanskelig å lage forutseende modeller.	Analyse av varslingsmodeller.
Özbilgin A, 2011 (28)	Tyrkia	Lavere insidens og prevalens	Effektive tiltak og færre soldater (Tyrkia)	Endemisk i mer av landet. Mer <i>P.vivax</i> ?	
Medlock et al, 2015 (29)	Stobritannia	Nei	Ja, ikke levelig i Storbritannia enda	<i>P.vivax</i> er mulig	Oversikt over vektor-sykdommer

Artikkel	Område	Endring i utbredelse?	Skyldes det klimaendringer?	Fremtidig utvikling?	Kommentar
Siraj et al, 2014 (26)	Columbia og Etiopia	Stor økning i enkelte områder i Afrika	Økt temperatur har gitt et skifte mot høyere liggende soner	Kan få fotfeste i svært folkerike, høytliggende områder	

Tabell 1. Oppsummering av litteraturen om malaria, og hvorvidt artiklene besvarer problemstillingene i min oppgave.

3.1.1 Endring i utbredelse

Afrane et al har sett på insidensen av malaria i Kenya. På tross av usikkerhet om hvorvidt den globale insidensen av malaria har økt de siste 30 årene, har de sikre data på at malaria er observert i høyder hvor man tidligere ikke har funnet myggen, først og fremst på det afrikanske høylandet (23, 24). 2 artikler viser også at prevalensen har økt i områder over 1400-1500 moh (25, 26). Kamerun har doblet insidensen av malaria siden 90-tallet (27). I Tyrkia har man sett en klar nedgang i antall tilfeller fra nesten 85 000 tilfeller i 1994, til ingen lokalt smittede i 2010 (28). Medlock et al beskriver forholdene i Storbritannia, hvor det per i dag ikke finnes malaria (29). Det er derimot flere vektorer som kan bære malaria, tilstede.

3.1.2 Årsaker

I følge 6 av artiklene har klimatiske faktorer som temperatur og regn mye å si for malaria-utbrudd og -forekomst (23-26, 28, 29). De to siste artiklene argumenterer for at menneskelig migrasjon, endrede bovaner og kriger er de viktigste årsakene til spredning og utbrudd av malaria (27, 30). De to siste utelukker ikke klima som grunnforutsetning for spredning av sykdommen. Mabaso og Ndlovu påpeker at malaria er en sykdom som opptrer i epidemier, og klima er blant faktorene som påvirker dette (23). Nedgangen som er observert i Tyrkia skyldes antakeligvis flere faktorer, blant annet lavere antall soldater i endemiske områder (Irak), men også bedre kontroll- og overvåkingstiltak (28). Dette understøttes av Petersen et al. De peker på at malaria ikke har vært endemisk i Nord-Europa siden andre verdenskrig (WWII). Samtidig har man sett epidemier etter kriger som den mellom Aserbadsjan og Armenia i 1992-1994, og etter migrasjon, som ved landbruksprosjekter i Cukurova, Tyrkia, på 70-tallet (30).

3.1.3 Fremtidig utvikling

De færreste av artiklene spør noe konkret om fremtidig forekomst av malaria. Mabaso & Ndlovu har i sin artikkel oppsummert mulighetene for å spå malaria-epidemier. Blant de 35 ulike modellene for tidlig varsling av malaria-epidemier som de hadde undersøkt, var det få eller ingen som klarte å forutse fremtidige topper i malaria-forekomst (23). Allikevel kan man trekke noen store linjer. Alle artiklene, unntatt én, konkluderer med at man kan komme til å oppleve flere epidemier innenfor større områder enn man ser i dag (24, 25, 27, 28, 30). Siraj et al spør at bare i Etiopia kan man få ytterligere 2,8 millioner tilfeller hos innbyggere under 15 år dersom malaria får fotfeste i høyereliggende regioner (26). I følge Medlock et al, er sannsynligheten for malariasmite i Storbritannia liten (29). To av artiklene argumenterer for at man også kan se nye resistensmekanismer i fremtiden, sekundært til at parasitten vil finnes i et større endemisk område (25, 27).

3.2 Dengue feber

Artiklene jeg fant i det systematiske søket er gjengitt i stikkordsform i tabellen under.

Artikkel	Område	Endring i utbredelse	Skyldes det klimaendringer?	Fremtidig utvikling?	Kommentar
Banu, 2011 (33)	Sørøst-Asia og Stillehavet	Økende rapporter. Spesielt i byer.	Ja, nedbør og temperatur	Økt smittepotensiale i større område.	Menneskelig aktivitet gir konfundere
Gibbons RV, 2010 (36)	Hele verden	Økt mye i Amerika, kanskje i Afrika	Vektoren har tilpasset seg mennesker	Sannsynligvis fortsette å øke	
Morin CW, 2013 (15)	Hele verden	Ja, høyere enn tidl. antatt	Ja. Effekten varierer fra sted til sted	Lengre sesong og større endemisk område	Legger IPCC sine tall til grunn
Naish S, 2014 (38)	Hele verden	Ja, ~30x økning på 50 år	Ja, mest i områder uten endemisk dengue	Sannsynligvis større endemisk område	Sammenligner ulike modeller
Racloz V, 2012 (31)	Hele verden.	Ja, økning siste 40 år.	Ja, spesielt temperatur	Større område og høyere vektor-kapasitet	Søker faktorer som kan gi tidlig varsling
Scaffner F, 2013 (34)	Europa	<i>Aedes</i> -mygg har nylig ankommet Europa	Ja, både lokale og globale faktorer påvirker	Kan forvente epidemier i Europa	
Scaffner F, 2014 (35)	Europa	Dengue er tilbake i Europa	Ja, videre vektor-spredning og økt vektorkapasitet.	Spredning til Sentral-Europa, så østover.	Legger IPCC sine tall til grunn
Sirisena PDNN, 2014 (32)	Sri Lanka	Distribusjon lik, men mer alvorlig sykdom	Sterk positiv korrelasjon med nedbør	Hele landet kan i fremtiden rammes	

Artikkel	Område	Endring i utbredelse	Skyldes det klimaendringer?	Fremtidig utvikling?	Kommentar
Viana DV, 2013 (37)	Brasil	Ja, WHO sine tall	Insidens samvarierer med regn og temp	Hele landet vil kanskje påvirkes i større grad	Portugisisk, kun abstrakt på engelsk
Medlock LM, 2015 (29)	Storbritannia	Nei, ikke dengue per nå	<i>A. albopictus</i> kan overleve i dagens klima	Sannsynlig nå, vil bli mer sannsynlig	

Tabell 2. Oppsummering av litteraturen om denguefeber, og hvorvidt artiklene besvarer problemstillingene i min oppgave.

3.2.1 Endring i utbredelse

Når det gjelder forekomsten av denguefeber, kom det i 2013 en gjennomgang av tall som estimerer at den globale forekomsten er mye høyere enn tidligere antatt av WHO (12). Alle artiklene, med unntak av Racloz (31) og Sirisena (32), bruker WHO sine tall når det gjelder økning av insidens. Banu et al legger til at økning er spesielt stor i byer og urbane områder (33). I Europa har nå dengue kommet tilbake i følge Schaffner et. al og Medlock et al (29, 34, 35). *Aedes*-mygg har slått seg ned på kontinentet, og det er siden 2010 blitt rapportert tilfeller av DF i Frankrike, Kroatia og på Madeira. Alle tilfellene er pasienter som har blitt smittet av mygg i disse landene. På Sri Lanka har sykdommen endret seg noe, ikke når det gjelder distribusjon eller endemisk område, men i den grad at de rammede blir sykere enn tidligere (32). I følge Gibbons et. al har sykdommen økt drastisk i omfang i Nord- og Sør-Amerika, men at tallene fra Afrika er mer usikre (36). De spekulerer i at dette kanskje skyldes dårligere rammer for rapportering av sykdommen, og at andre sykdommer som HIV/Aids og malaria tar mye av oppmerksomheten på kontinentet.

3.2.2 Årsaker

Alle artiklene, med unntak av én (36), er enige om at klimatiske faktorer, og herunder klimaendringer, er viktige årsaker til endret dengue-utbredelse. Nedbør og temperatur er viktige faktorer (29, 32, 33, 37, 38). Epidemiologiske studier har vist at temperatur er positivt korrelert med denguesmitte, dog med en latenstid på 4-16 uker (33). DF kan spres i områder med temperatur mellom 15 °C og 33,2 °C (31). Morin et al. påpeker dog at klimaeffekten på dengue-forekomsten varierer fra sted til sted (15). I Singapore, for eksempel, regner det hele året, og der finner man ingen sammenheng mellom nedbør og

DF. Schaffner et al. oppsummerer det hele med å si at assosiasjonen mellom klimavariabler og denguefeber er svært kompleks (35). Det er viktig å påpeke at også infrastruktur, arealbruk og menneskelig adferd er viktige faktorer (29, 36).

3.2.3 Fremtidig utvikling

I Europa vil man i fremtiden kunne oppleve epidemier av denguefeber, og dette begrunnes i at internasjonal reising blir stadig vanligere (29, 34). Om man legger IPCC sine tall fra 2007 til grunn, kan man anta at denguefeber vil etablere seg i Sentral-Europa, og etterhvert lenger øst, men at Sør-Europa vil ha et for ugjestmildt klima for parasitten (35). Racloz et al taler for at den geografiske utbredelsen vil øke, samtidig som aktuelle mygger vil få høyere bitefrekvens, og at innebygget inkubasjonstid (tid fra myggen får parasitten til den kan smitte videre) vil minske (31). I samme artikkel roser man arbeidet som gjøres med modeller, og mener at man i fremtiden kan forutse insidenstopper allerede 40 uker i forveien.

3.3 Flått og flåttbåren sykdom

Etter en gjennomgang av artiklene, fant jeg ti som svarte helt eller delvis på min problemstilling om flått og flåttbåren sykdom. Disse er presentert i tabellen nedenfor (tabell 3).

Artikkel	Område	Endring i utbredelse?	Skyldes det klimaendringer?	Fremtidig utvikling?	Kommentar
Hasle G, 2013 (40)	Norge og Sverige	Ja. Flått finnes i områder den ikke var i før.	Klimaendringer og høyere temperatur er forutsetning	Fugler kan ta med seg flått til nye områder	Forfatter eier Reiseklinikken som selger TBE-vaksine
Jaenson et al. 2012 (18)	Sverige	Ja, lenger nord	Ja, direkte og indirekte (vertedyr)	Avhenger av hjortedyrbestand	
Leger et al. 2013 (41)	Hele verden	Ja, lenger nord. Blir borte i sør.	Ja	Flått adapterer raskt, potensiale.	
Manelli et al. 2012 (39)	Europa	Ja, lenger nord og høyere moh. Blir borte i sør.	Sannsynligvis, dog ikke entydig bevist	Lenger sør vil det bli mindre. Mildere vintre gir flere flått nordover.	Omfatter kun <i>B.borgdorferi</i>

Artikkel	Område	Endring i utbredelse?	Skyldes det klimaendringer?	Fremtidig utvikling?	Kommentar
Medlock et al. 2013 (42)	Europa	Ja, lenger nord og høyere moh. Blir borte i sør.	Klimaendringer og høyere temperatur er forutsetning	Større område, aktivitet året-rundt, flere flått	Omfatter kun <i>I. ricinus</i>
Ostfeld & Brunner, 2015 (44)	Hele verden	Ja, lenger nord og høyere moh. Blir borte i sør.	Kanskje. Mener dagens data ikke er representative	Umulig å predikere med dagens kunnskap	
Randolph, 2013 (45)	Europa	Ja, først og fremst i randsonene (nord)	Kanskje. Sår tvil om faktiske klimaendringer.	Umulig å predikere med dagens kunnskap	Omtaler metode mer enn faktiske data
Medlock et al, 2015 (29)	Storbritannia	Økende insidens og utbredelse	Ja, direkte og indirekte (adferd)	Lengre sesong, mindre om sommeren	
Pfäffle M, 2013 (43)	Nord-Amerika og Europa	Ja, mer både TBE og borreliose	Blant annet. Min-max temp. og nedbør viktig	Umulig å predikere med dagens kunnskap	
Estrada-Pena & Fuente, 2014 (17)	-	Mer flått i Fennoskandia. Økt TBE-insidens	Blant annet. Min.temp. og luftfuktighet viktig	Umulig å predikere med dagens kunnskap	En oversikts-artikkel om flåtts økologi og biologi

Tabell 3. Oppsummering av litteraturen om flåttbåren sykdom, og hvorvidt artiklene besvarer problemstillingene i min oppgave.

3.3.1 Endring i utbredelse

Når det gjelder endring i utbredelse er nesten alle artiklene samstemte i at man ser en økt utbredelse av flått og flåttbåren sykdom (17, 18, 29, 39-44). Det er spesielt randsonene hvor det tidligere ikke var flått at man ser en økning. Dette inkluderer både lengre nord (høyere breddegrader) og høyere opp (moh). Når det gjelder utbredelse i de områdene hvor flått har vært endemisk over lengre tid, er det større uenighet. Randolph et al (45) mener at flått med tiden har fått mer oppmerksomhet, og at man derfor underestimerer tidligere populasjonstall. Flåttallet kan dermed tenkes å være noenlunde stabilt, på tross av flere funn. Menneskelige faktorer, som økt aktivitet og ferdsel i flåttereng, kan også gi økt insidens av flåttbåren sykdom. Dette uten at antallet flått nødvendigvis er høyere. Leger et al. peker på at insidensen av Lyme borreliose i USA og Europa har steget dramatisk siden 90-tallet, mens TBE har hatt økende insidens i Europa og Afrika i samme periode. De mener at det er faktorer som påvirker tettheten av flått og deres vertsdyr som

er skyld i økningen (41). Altså ikke nødvendigvis større endemisk område, men flere flått i de allerede endemiske områdene.

3.3.2 Årsaker

5 av artiklene konkluderer med at klimaendringer, og herunder høyere gjennomsnittstemperatur er en nødvendig forutsetning for økt utbredelse av flått (18, 29, 40-42). Jaenson et al. har sett på svenske forhold, og funnet at økt temperaturer, er gunstig både for flått og vertedyr. Dette underbygges videre av Medlock et al. som peker på at milde vintre gir økt overlevelse av vertedyr, og da spesielt hjortedyr i nordlige trakter. Flåtten klarer selv fint i overvintre i områder med temperaturer under null grader celsius, forskjellen ligger i hvorvidt mange potensielle vertedyr vil overleve vinteren. S.E. Randolph sin artikkel i *Animal Health Research Reviews* skiller seg fra de andre artiklene ved å så tvil om klimaendringer er faktiske (45). Hun peker på at mange reproducerer konklusjoner og forskning uten å kjenne basisen, og at de færreste har gått IPCC sine tall etter i sømmene. Noen mener menneskelige reisevaner, innførsel av nye husdyr og økt grad av utendørsaktiviteter er med på å forklare hvorfor flåttbåren sykdom øker i omfang (29, 45).

3.3.3 Fremtidig utvikling

Samtlige artikler var klare på at det er vanskelig å predikere fremtidig utbredelse av flåttbåren sykdom. Det er såpass mange faktorer som spiller inn, at estimatene og teoriene er svært usikre. Ostfeld & Brunner påpeker at man med dagens metoder får kunstige resultater ved bruk av modeller. Beskrivende modeller innebærer at man bruker informasjon om miljøer der det er lite eller mye flått, og putter det inn i en modell hvor man antar kausalitet. Mekanistiske modeller kan forutse biologiske mekanismer bedre, men krever et vell av data for å fungere riktig. Begge disse modellene brukes i dag, og de spriker stort ved prediksjoner om fremtiden (44). Allikevel antar noen av artiklene at flåttbåren sykdom vil øke i fremtiden, uavhengig av modell (39, 40, 42, 44). Medlock et al. konkluderer mest håndfast av alle, og anslår en videre spredning av flåttbåren sykdom til hele Fennoskandia (Skandinavia med Kola-halvøya og Karelen), at man etterhvert vil se flåttaktivitet hele året i regioner lenger sør, og at alle endemiske områder må forvente en økning i antallet flått frem mot årene 2075-2100 (42). Flere av artiklene sier ingenting om fremtidig utvikling, da dagens data er for usikre (17, 18, 41, 43, 45).

4. Diskusjon

4.1 Hovedoppsummering

Utbredelsen av sykdommene denguefeber, malaria, borreliose og skogsflåttencefalitt er økende i endemiske randsoner. Flått opptrer muligens med høyere tetthet i allerede endemiske områder. I enkelte høyendemiske områder viser DF tendens til å gi mer alvorlig sykdom enn tidligere. Hvorvidt alt dette skyldes klimaendringer eller ei, er vanskelig å gi et entydig svar på. Klimatiske faktorer er viktige, men i hvilken grad vet man ikke. Når det gjelder fremtidig utbredelse tyder mye på at dagens utvikling vil fortsette i den nærmeste fremtiden. Sykdommene vil bli endemiske i større områder, uten at insidensen nødvendigvis stiger merkbart. Hva som skjer i lengre perspektiv er høyst usikkert.

4.2 Klimatiske faktorer

IPCC antyder at man globalt må regne med en gjennomsnittlig temperaturøkning på 1,5-2,0 °C innen 2081-2100 (sammenlignet med 1850-1900-nivået), og at det vil bli mindre sommernedbør, spesielt sør i Europa (2). Som en del av dette regner man med at det er sommertemperaturen som vil øke mest i området rundt Middelhavet. Tørkeperioder om sommeren vil sannsynligvis bli mye vanligere.

4.2.1 Temperatur

Jaenson et al. så også på temperaturdata for årene før TBE-insidensen var på sitt høyeste. De refererer til en undersøkelse gjort av Lindgren og Gustavson, publisert i *The Lancet* (46). Her så man signifikante data på at to påfølgende milde vintre, sammen med relativt varm vår og en lang høst uten frost, ga høyere TBE-insidens påfølgende år. I følge IPCC vil vintertemperaturen øke (2), og snøsesongen bli tilsvarende kortere.

Landtemperaturen vil øke globalt sett, men mest i arktiske strøk. Det er verdt å merke seg at temperaturen i arktiske strøk øker mer enn gjennomsnittet på jorda (2, 47). Dette vil sannsynligvis føre til varme vårer og lengre høster uten frost. Man kan derfor regne med at TBE-insidensen vil nå flere slike topper. Sannsynligvis vil normalinsidensen bli høyere enn i dag. I Norge er det først og fremst langs kysten fra Oslofjorden til Lindesnes at TBE

forekommer. Insidensen har vært stabilt lav på rundt 10-14 nye tilfeller i året, de siste årene (48). Det er naturlig å se for seg at den vil øke i årene som kommer. Våre naboland har generelt en høyere insidens av TBE. I Norge er det 0,2 tilfeller per 100 000 innbyggere per år, mot rundt 5 per 100 000 innbyggere i nordlige deler av Russland (47). Mye av dette skyldes nok at *I.perseculates* er vanligere i Finland, Sverige og Russland. Denne flåttarten tåler kulde bedre enn *I.ricinus*.

Randolph mener at IPCC sine tall ikke er gode nok, og at en brå økning i temperatur blant annet kan skyldes en reduksjon i antall værstasjoner. Dette skjedde, i følge Randolph, rundt 1990, og temperaturen sank drastisk straks etterpå (45). Dersom det stemmer at den observerte temperaturøkningen er bias, kan det bety at mange av modellene våre for fremtidig utvikling er bygget på feilaktig grunnlag. Påstanden har hun dog fra en ikke-fagfelleverdert kilde (49), og må tas med en stor klype salt. IPCC har brorparten av den vitenskapelige verden i ryggen, og vel så det. Videre diskusjon om IPCC sine resultater og konklusjoner ligger utenfor denne oppgavens rammer.

Høye temperaturer har også vist å øke utviklingshastigheten av umodne mygg, både *Aedes* og *Anopheles* (15, 23-25). Hos dengue-bærende *Aedes Aegypti* har man i laboratoriestudier sett utvikling av egg, kjønnsystem og umodne mygg og total overlevelse øker med høyere temperatur opp til 34 °C (15). Mellom 20 °C og 30 °C vil 88 - 93 % (varierer med temperatur) av *A. aegypti* overleve (50). Dette kan karakteriseres som et ideelt temperaturintervall for denne myggen. Det vil også øke fordøyelsen av blodmåltider hos voksne mygg, noe som sekundært vil gi en høyere bitefrekvens og høyere reproduksjonrate (23, 24). De malariabærende *Anopheles*-myggene er vekselvarme (24). Det innebærer at de påvirkes av temperaturen rundt seg. En feltstudie fra høylandet i Kenya fant at *A.gambiae* ikke kunne utvikle seg fra larver til nymfer ved utendørstemperaturer på 13,5 (SD: 1,3) °C, eller lavere. En temperatur på 17,3 (SD: 1,1) °C (innendørs) var nok til at larvene klarte å utvikle seg (51). Dette støttes av liknende funn gjennomgått av Mabaso et al. Minimumstemperatur har en innvirkning på overlevelse av malariamygg i områder med relativt lav temperatur, som på det afrikanske høylandet (23). Alt dette er med på å øke myggenes smittepotensiale. Om myggen overlever lenge og har høy bitefrekvens betyr det at flere kan smittes av samme mygg. At reproduksjonsraten øker, betyr at man i neste omgang får flere mygg, og dermed potensielle smittebærere.

Selve mikroben er også direkte sensitive for temperaturer. *Plasmodium falciparum* kan ikke utvikle seg i myggen ved temperaturer lavere enn 16 °C (52). Det er den nedre terskelen for såkalt eksogen utvikling, eller eksogen inkubasjonstid. Høyere temperaturer gjør at den eksogene utviklingen går raskere, opp til ca 34 °C. Jo raskere denne utviklingen av parasitten skjer, jo raskere kan myggen spre parasitten videre, og den kan totalt sett smitte flere i løpet av sitt liv: smittepotensialet øker (23, 24). På samme måte er også dengueviruset sensitiv for temperatur. Tiden for eksogen utvikling sank fra 9 dager ved 26 °C til kun 5 dager ved 30 °C for DENV-1 og -4. For DENV-2 var tiden kortest mellom 32 og 35 °C med 7 dager, mens det gikk mer enn 12 dager ved temperatur over 35 °C, og ingen utvikling ved temperatur på 26 °C (15). Slik sett har dengueviruset et trangere temperatursjikt for utvikling enn malariaparasitten.

Disse biologiske temperaturgrensene har tidligere gitt en naturlig grense for utbredelse. Jo høyere opp, jo kaldere er det. Derfor har spesielt malaria vært begrenset i høyereliggende områder. Flere av artiklene inkludert i denne oppgaven vitner om at malaria har økt i områder over 1400-1600 moh i Afrika (23-26). Dette er problematisk, da denne økningen ikke fanges opp av WHO (se avsnitt 4.6.1 «Kvalitet av data»). I tilfellet Etiopia, bor 43% av landets innbyggere i områder mellom 1600 og 2400 moh. Dersom man ikke iverksetter tiltak for å begrense vektoren og hindre sykdom, anslår Siraj et al at en temperaturøkning på 1°C vil kunne gi 2,8 millioner ytterligere tilfeller av malaria hos barn under 15 år, per år (26). Dette fordi sykdommen ved økt temperatur vil bevege seg mot nye områder. Her vil ikke innbyggerne, spesielt de yngre, ha den samme immuniteten som innbyggerne i allerede endemiske områder. Sammenholder man dette med IPCC sine estimater som indikerer en temperaturøkning på 2 grader, bør man iverksette tiltak for ikke å sette ytterligere millioner av mennesker under risiko for malaria.

I følge Medlock & Leach finnes det allerede *anopheles*-mygg med bærermulighet for malaria i Storbritannia (29). De har blant annet gått igjennom studier hvor man har undersøkt i hvilken grad malaria har mulighet til å spres på de britiske øyer. Ved å ta utgangspunkt i fire ulike modeller for klimaendring, med temperaturøkning fra 1,5 °C til 5 °C, var det kun i de mest ekstreme scenarioene at malaria kan spres i Sør-England innen 2100, da med 1-2 måneders sesong (29). Når det gjelder *P. vivax* var historien en annen, og man kan allerede innen 2030 forvente 2 og 4 måneders sesong i sørlige deler av henholdsvis Storbritannia og England. En annen studie viste igjen at regioner helt nord til det sørlige Skottland kan være høvelige for *P. vivax*-spredning innen 2080. Generelt er

infeksjoner med *P.vivax* ansett å være mindre alvorlige enn *P. falciparum*. Sistnevnte vil for eksempel oftere føre til den alvorlige tilstanden cerebral malaria, og koma kan være presenterende symptom. De siste 6-7 årene har man derimot fått stadig flere rapporter om alvorlige og i økende grad dødelige *P. vivax*-infeksjoner (4). I Oseania og Amazonas antas årsaken til dette å være gjentatte infeksjoner og resistens mot klorokin.

4.2.2 Nedbør

Fra før vet man at denguefeber ofte får insidenstopper under regntiden (15, 33, 53). Utover dette har nedbør en variabel effekt på insidens av denguefeber. Myggen legger eggene sine i beholdere med stille vann, og det får man gjerne etter nedbør. Samtidig kan ekstremt regnvær føre til at slike beholdere overfylles, og at eggene skylles bort.

De aller fleste studiene i analysen til Mabaso et al viste at mye nedbør var den viktigste faktoren for å kunne forutse malariaepidemier (23). Effekten var størst i semi-tørre områder eller i utkanten av ørkenområder, hvor man etter regnvær kunne se unormalt høyt antall mygg. I flate områder med dårlig drenering, som dalbunner og lignende, vil gjennomsnittlig månedlig nedbør på 150 mm øke populasjonen av voksne mygger, mens det i godt drenerte områder kreves 250 mm nedbør (25). Siraj et al opererer med 80 mm månedlig nedbør som optimalt for malariasmitte (26). IPCC melder at nedbør sannsynligvis vil øke ved høye breddegrader, i Stillehavet rundt ekvator, samt i våte regioner i de tempererte sonene (2). Samtidig vil tørre områder i tempererte og subtropiske soner sannsynligvis få mindre nedbør, mens ekstreme regnfall sannsynligvis vil skje oftere og mer intenst enn tidligere. Økt regnfall i våte områder, og mindre i allerede tørre områder kan bidra til mindre gunstige forhold for både flått og malaria- og denguevektorer. Det samme gjelder ekstremvær som kan skylle bort vektorens egg, spesielt mygg.

4.2.3 Mikroklima

Leger et al. påpeker at også planting og hugging av trær og innføring av nye vertsdyr vil kunne ha innvirkning på flåttbestand (41). Dette er tenkt å bidra til lavere overlevelse,

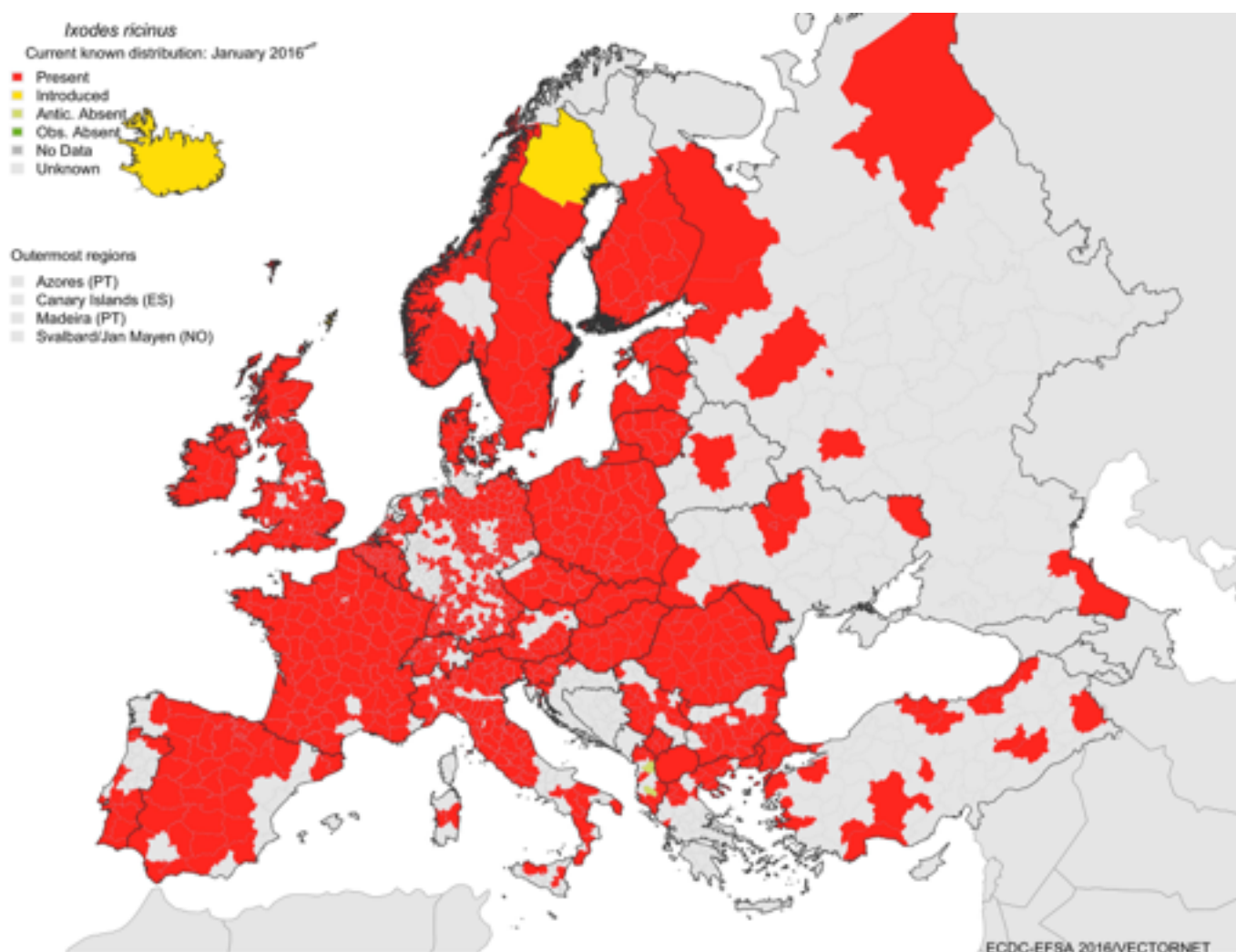
aktivitet og mangfold av flått. Samtidig har man sett at det i enkelte områder skifter fra en type tretype til en annen (bøk) når temperaturen stiger (39). Bøkeblader som lander på bakken er med på å danne et svært gunstig mikroklima for flått, og kan bidra til overlevelse, selv i områder som i utgangspunktet er for varme. Slike mikroklimatiske hensyn bidrar til ytterligere kompleksitet. Man kunne anta at flåtten vil bli borte fra landene sør i Europa grunnet høye sommertemperaturer og tørke. Dette kan være en sannhet med modifikasjoner. Det vil ikke være utenkelig at flåtten vil kunne bestå i enkelte «enklaver», selv om den sørlige grensen for utbredelse i Europa vil gå ved en høyere breddegrad.

I Russland ble grensen mellom tundra og skogland flyttet 35 kilometer mellom 1960 og 1983. Det tilsvarer ca 1,5 km/år (47). Det innebærer et skifte i de lokale forholdene, og et sannsynlig flytt av flåttens nordlige begrensning. Mange av flåttens vertsdyr har også migrert lenger nord, etter at skogen begynte å vokse på en høyere breddegrad. Videre vet man at klimaendringene, herunder temperaturøkningen, skjer raskere i arktiske strøk (2). Tundra kjennetegnes av permafrost, konstant tele i jordlagene over de mest overfladiske som tiner om sommeren. Med økte temperaturer vil permafrosten tine, og man vil få mer vegetasjon og skogland som i Russland. IPCC anslår at mellom 37% og 81% av arealet med permafrost vil tine, avhengig av hvilket klimascenario som inntreffer (2). Dette innebærer et stort potensial for en utvidelse av flåttens nordlige begrensning.

4.3 Endring av verter og reservoarer

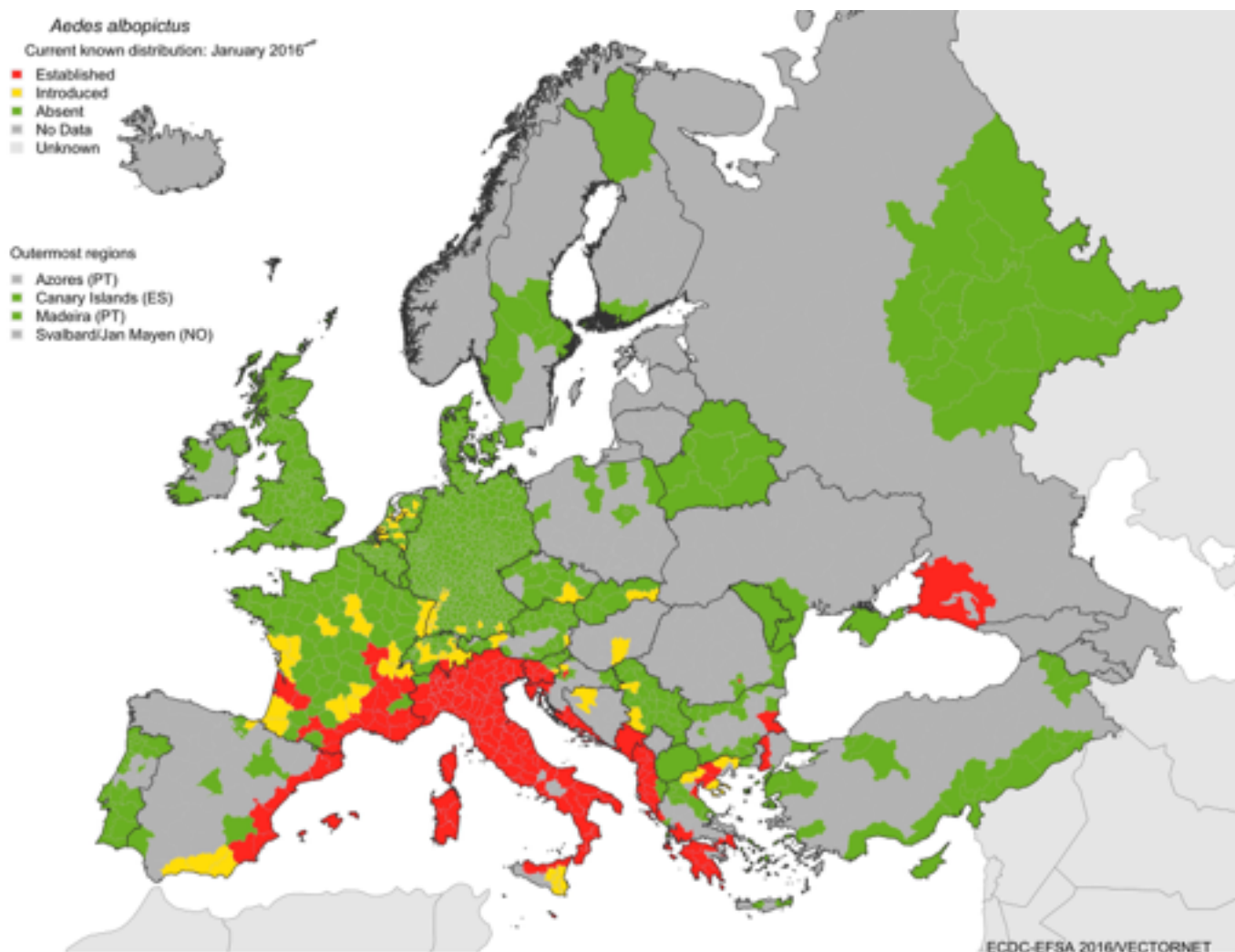
I Skandinavia er det først og fremst hjortedyr (rådyr) og smågnagere som fungerer som vertsdyr for *Ixodes*-flått. Jaenson et al. observerte at man i Sverige fikk en økning av TBE-insidens, og ønsket å undersøke bakenforliggende årsaker (18). De oppdaget et intrikat samspill, da hjortedyrene er gode verter for flåtten, men har et bedre immunforsvar enn smågnagere. Faktisk er rådyr en såkalt inkompetent vert for *B. burgdorferi*, og mest sannsynlig også TBEV (18). Det innebærer at de i svært liten grad, eller ikke i det hele tatt vil ha de aktuelle mikrobene i blodet. Viremi eller bakteriemi vil til sammenligning opprettholdes lengre hos smågnagere. Allikevel er flåtten i stand til å suge blod fra hjortedyr, og således vil en stor hjortedyr-bestand føre til en stor flåttbestand (39). I absolutte tall vil det gi flere flått som kan suge blod hos smågnagere og bli utsatt for infeksjose mikrober. Andelen av flått som bærer smitte vil allikevel være den samme, gitt

at hjortedyrbestanden er relativt konstant, ettersom de fleste fremdeles vil leve på og av hjortedyr. Det som skjedde i Sverige forut for økt insidens av TBE var at hjortedyrbestanden ble drastisk redusert. Dette ga et økt trykk på smånagere som vert for flåtten, og andelen infeksjøs flått steg betraktelig. Med dette i bakhodet er det interessant å se på distribusjonen av *Ixodes ricinus* i Europa (figur 3). Flåtten er endemisk på mesteparten av kontinentet. Dersom inkompetente verter blir utsatt for intens jakt, epidemi eller matmangel (for eksempel sekundært til klimaendringer), kan man forvente et scenario lik det i Sverige. Økt press på de mindre vertedyrene, som kan bære patogene mikrober, gir økt andel av smittsom flått. Flere mennesker vil bli syke av flåttbåren sykdom.



Figur 3. Oversikt over distribusjon av *Ixodes ricinus* i Europa per januar 2016. Rødt indikerer endemisk område og gult viser at myggen er tilstede. Grått indikerer ingen data. Hentet fra http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET_maps.aspx (15.03.16)

Aedes albopictus er den dengue-bærende myggen som først og fremst takler det tempererte klimaet i Europa. Denne myggen er dog en dårligere vektor enn *A.aegypti*. Medlock et al påpeker at *A.aegypti* per i dag ikke kan overleve i det britiske klimaet (29). Modeller viser også at klimaet ikke blir levelig for myggen innen 2100. Dette gjelder derimot dagens utgave av myggen, og forfatterne påpeker at mygg kan adaptere seg raskt til nye omgivelser (29). Selv om *A.albopictus* ikke har forårsaket like mange dengue-tilfeller som *A.aegypti*, kan den like fullt bære sykdommen. *A.albopictus* finnes allerede i Europa (fig.4). Den er endemisk i store deler av Italia, og beveger seg stadig nordover. Man skal heller ikke undervurdere *A.albopictus* sin evne til å spre sykdom. På Sri Lanka viste undersøkelser at *A.albopictus* var ansvarlig vektor ved dengueutbrudd flere steder i landet. Dette på tross av at den antatt mer kompetente vektoren *A.aegypti* også finnes der (32).



Figur 4. Oversikt over distribusjon av *Aedes albopictus* i Europa per januar 2016. Rødt indikerer endemisk område, gult viser at myggen er observert, grønt at den -verifisert -ikke finnes der, mens grått viser områder med manglende data. Hentet fra http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/vectors/vector-maps/Pages/VBORNET_maps.aspx (01.03.16)

I de tradisjonelt endemiske områdene for denguefeber, er det i følge Bhatt et al mange asymptotiske bærere. De anslo at 294 millioner (95% KI: 217-392 millioner) mennesker ble rammet av denguefeber i 2010, uten at de utviklet symptomer (12). Selv uten subjektive plager eller erkjent sykdom, utgjør disse et stort smittereservoar. I randsonene av myggenes habitat kan man ikke forvente samme rate av virusbærende mennesker. Om man skal se utbrudd av denguefeber i områdene nordover i Europa, avhenger det av at det kommer reisende med viremi til landet (29). Slik kan myggene få i seg viruset, og spre det videre.

Leger et al. forklarer økningen i flåttbestand og Lyme borreliose i Nord-Amerika med økt bestand av hvithalehjort (41). Hvithalehjorten er, i motsetning til hjortedyrene i den skandinaviske studien, kompetente verter for *B. burgdorferi* s.l. Det innebærer at hjortedyret både fører til økt antall flått, og at de kan spre mikrobene videre. Av det følger det at man ikke kan ekstrapolere funn fra en verdensdel og økologisk system til et annet, uansett hvor likt klimaet eller været kan være. I Skandinavia er det helt andre mekanismer som spiller inn, og man er avhengig av gode beskrivelser av de lokale forholdene før man kan predikere noe om fremtidig utvikling (18).

Det ville være interessant å se om de store flokkene med reinsdyr i nordlige deler av Skandinavia vil kunne fungere som verter for flåtten. Det finnes tamrein på store deler av Nordkalotten, og man kan tenke seg at de ville kunne spre vektorene til fastlands-Skandinavia. I likhet med andre store hjortedyr, kan man anta at reinsdyr ikke er effektive bærere av borrelia og skogsflåttencefalitt (18, 54). En eldre artikkel påpeker at *babesia spp.*, den flåttbårne sykdommen som er mest aktuell for å ramme reinsdyr, aldri har opptrådd hos svenske reinsdyr (55). At *ixodes ricinus* heller aldri har vært observert på reinsdyr i Sverige støtter dette (56). Samtidig kan flått adaptere seg raskt under sterkt seleksjonspress. *Ixodidae* har en ganske god evne til å omstille seg. I Ny-Caledonia tok det ca. 250 generasjoner for en nyinnført flått å gå fra å være dårlig egnet til å benytte seg av de aktuelle vertene på det nye stedet, til i større grad å bli spesialisert til å bruke dem (41). Det karakteriseres som en relativt rask omstilling. For å sammenfatte kan man foreløpig se bort ifra reinsdyr som vertedyr for flått i Skandinavia. Allikevel bør situasjonen overvåkes i tilfelle flåtten omstiller seg, og kan innta blodmåltid fra rein.

Randolph peker på at økningen i skogsflåttencefalitt i Sør- og Øst-Europa kan skyldes endrede sosioøkonomiske forhold. Økt velstand, mer fritid og mer utendørsaktiviteter på

den ene siden, og mer fattigdom og behov for å hente mat i naturen på den andre siden. Begge deler gjør at man i større grad kan eksponeres for flått (45). Dette tilbakevises av Estrada-Peña, som sier at sosioøkonomiske endringer alene ikke kan forklare den observerte økningen (17).

4.4 Spredning

For at en av sykdommene skal nå et nytt område holder det ikke med at de klimatiske forholdene er gunstige. De dukker ikke opp av seg selv, men må bli introdusert til et nytt sted. Deretter vil forholdene bestemme om mikroben får fotfeste og etableres i området, eller om det er for kaldt, varmt, vått, tørt eller ulevelig av andre årsaker. Hvordan sykdommene spres kan også påvirkes av klima - direkte eller indirekte.

4.4.1 Spredning med vektorer

Estrada-Peña illustrerer i sin artikkel hvordan flåttbåren sykdom vanligvis spres gjennom gradvis ekspansjon av vertenes og vektorenes leveområder (17). Ved en slik modus vil man kunne observere et sammenhengende område hvor vektor, mikrobe og vertedyr opptrer sammen. G. Hasle har undersøkt i hvilken grad fugler bidrar til spredning av flåttbåren sykdom (40). Problemstillingen hans er at mellom de endemiske områdene for TBE i Skandinavia - Bohuslän i Sverige og Agderfylkene i Norge - er det 300 km opphold uten TBE. Det er foreløpig ingen som har kunnet bevise at infiserte flått kan etablere seg i nye områder på grunn av transport med fugler (17, 40). Den teoretiske muligheten er dog absolutt tilstede, og flere støtter samme teori (43, 57). Det er først og fremst larver, og eventuelt nymfer, som fester seg på fugler, og man kan generelt anta at fugler fungerer som første vert. For å forklare spredning av mikrober med fugl, må enten fuglen ha sirkulerende mikrober i blodet, vektorene kan smitte hverandre gjennom samspising, eller det må forekomme transovarial overføring. Sistnevnte innebærer overføring av mikrober fra hunnmygg til sine egg, og dermed larver. Dette forekommer, men var inntil nylig antatt å være en relativt ineffektiv smittevei. En oppfølging av en feltstudie fra Tyskland viste dog at flere frie larver enn tidligere var smittet (19). Ettersom larver funnet fritt ikke har hatt et blodmåltid enda, kan man anta at de må ha vært smittet transovarialt. Antallet larver som er undersøkt er lavt, og man vet ikke om dette skyldes mer effektiv transovarial overføring eller andre, ukjente, faktorer. Dette er i tillegg én enkelt studie. Utover infiserte flått kan fuglene også ha mikrober i blodet. Det er usikkert i hvilken grad fugler kan smitte

flått, men flere fuglearter er kompetente verter for blant annet *borrelia burgdorferi s.s* (40). For at flåtten skal kunne smittes ved samspising, krever det at minst én bærer patogen mikrobe før de fester seg på fuglen. Muligheten for at fugler kan frakte med seg enten smittebærende flått eller patogene mikrober til nye områder, må ansees som reell.

En forutsetning for spredning med fugler er gunstige mikroklimatiske forhold for flåtten på landingsstedet. I Finland, 300 km sør for polarsirkelen, finnes det en *I.perseculates*-stamme. Denne beskrives som en isolert stamme uten landforbindelse til andre *I.perseculates* - stammer (58). Det er riktignok ikke er foretatt grundige feltstudier i Finland etter hva jeg kan finne. Allikevel kan man anta at den har blitt transportert dit med fugler. På samme måte kan man da anta at en slik transport kan skje videre til samme breddegrader i Norge og omegn. Vi vet at *I.ricinus* er opptretter på tilsvarende breddegrader i Norge. *I.perseculates*, som den i Finland, kan bære en annen skogsflåttencefalitt-genotype (Siberisk subtype) enn den som finnes i Sør-Norge (Vest-Europeisk subtype) (48).

4.4.2 Spredning grunnet menneskelige faktorer

Verden har i dag blitt mindre. Man handler på tvers av kontinenter, og flyr over hele kloden for ferie eller arbeid. Vektorer og vektorbårne sykdommer kan være med på slike forflytninger. Tilfellet er i hvert fall slik med *Aedes*-mygg som i hovedsak kommer til Europa ved handel med brukte bildekk, hvori det samler seg små pytter med vann (29, 53, 59). Dette er en svært effektiv måte for myggen å spre seg over store områder. Eggene klekker etter ankomst til nytt sted. En sekundæreffekt ved både bildekk-handel og andre metoder som f.eks frakt av planter i vann, er at dette gir myggen nærhet til mennesker, og dermed blodmåltid. Slik kan myggene som bærer denguevirus fortsette å eksistere i et tidligere ikke-endemisk område. *A.albopictus* har man sett takler lavere temperaturer bedre, og har evne til å overvintre i et temperert klima (35). Dette gjør den til mest aktuelle vektoren i nye, antatt ikke-overlevbare, områder - spesielt i Europa.

Flere artikler har pekt på flytting av store menneskemasser som en risikofaktor for vektorbårne epidemier (27, 28, 30, 33). Dette gjelder både urbanisering som i tilfellet med denguefeber og malaria, og ved krig og store katastrofer som ved malaria. Mekanismene er noe ulike. Urbanisering gir ofte dårligere bo- og sanitærforhold, samt at man vet at

spesielt *Aedes*-mygg har utviklet seg til å trives godt i urbane områder. I tørre regioner kan folk tvinges til å samle regnvann i åpne beholdere (36). Tyrkia hadde i mange år soldater utstasjonert i malaria-endemiske områder. Dette ga et stort smittebasseng når soldatene kom hjem eller flyttet på seg (28). Samtidig vet vi at klimaendringer medfører store sosiale omveltninger, økonomiske problemer, og av og til krig (3, 60-62). Det er derfor ikke utenkelig at klimaendringer kan medføre at flere migrerer, enten som følge av krig, sult eller ulevelige forhold. Folk vil da bli fordrevet fra områder hvor vektorbåren sykdom kanskje er endemisk, til områder hvor en vektor lever, men det ikke er selvoppholdende sykdom. Samtidig er ikke sanitær- og boforhold de beste hos mennesker på flukt. Dette kan gi en sekundær økning i vektorbåren sykdom, i tillegg til konvensjonelle infeksjonssykdommer. Med dårlig immunforsvar som følge av høyt fysisk og psykisk stress, vil man være mer utsatt for infeksjonssykdommer. Det vil kunne gi en høyere andel av alvorlig syke blant de smittede, men også en høyere andel smittebærere. I Sub-Sahara Afrika finnes det for eksempel mange med ervervet immunitet mot malaria. Om immunforsvaret blir dårligere som følge av fysisk og psykisk stress, vil kroppen bruke lenger tid på å drepe mikroben. Dersom personen overlever, vil den kunne føre smitten til flere mygg enn normalt.

Plasmodium vivax er den malariaparasitten med størst sannsynlighet for å bli endemisk i blant annet Storbritannia. Ved siden av egenskaper som hardfør i kaldere klima og stadig økende grad av resistens, har den også evnen til å danne hypnozoitter. Dette ble forklart i innledningen som sovende parasitter som kan reaktiveres i en smittet person uker, måneder eller år etter det smittende myggsticket. Slike sovende parasitter er med på å øke smittepotensialet, og kan bidra til å spre sykdommen. En person som har disse sovende parasittene i seg kan dra til områder hvor det finnes malariakompetent mygg, men ingen selvoppholdende malaria. Når parasittene reaktiveres og personen blir syk, kan myggene i dette området innta blodmåltid og bli smittet. Slik kan det dannes et nytt smittebasseng på steder hvor man ikke har beredskap for eller forventning om malaria.

4.5 Hva gjøres i dag?

Et europeisk initiativ er EVD-net, som står for «emerging and vectorborne diseases network». Det finansieres av den Europeiske Union (EU) via European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC), og skal samle informasjon fra enkeltteam og bidra til

bedre samarbeid og datasamling om vektorbåren sykdom i Europa. De publiserer med ujevne mellomrom oversikt over vektorers utbredelse.

En tilsynelatende hellig gral innen vektorsykdom-epidemiologi må være modeller som kan forutse fremtidige epidemier og utbrudd av sykdom. Dette vil være nyttig for å vurdere og prioritere ressursbruk. For malaria viser utviklingen av en slik tidlig varslingsmodell (MEWS: Malaria Early Warning System) seg utfordrende, spesielt ettersom tallene man legger til grunn er altfor usikre (23). En skritt på veien til bedre varslingsystemer bør være å kvalitetssikre epidemiologiske data om malaria fra, spesielt, det afrikanske kontinentet.

4.6 Styrker og svakheter

Mitt hovedsøk er kun gjort i én database, PubMed. Det kan være en svakhet, da det utelukker en del artikler i andre databaser. Etter å ha gått nøyer gjennom referanselistene i artiklene jeg fant, dukket det opp flere relevante artikler som mitt søk ikke fanget opp. Det kan skyldes at søket mitt var for usystematisk, eller at jeg var for snever med mine søkeord. For å få representative data, valgte jeg å ta med slike artikler også, selv om de ikke ble inkludert gjennom søket. Dette har svekket min metode, og gjør funnene mine vanskelig reproducerbare. Allikevel mener jeg å ha inkludert representative artikler i feltet, og at min konklusjon står seg.

Det er selvsagt knyttet usikkerhet til observasjonsstudier. Kan man vite om en økning av en vektor et sted skyldes økt temperatur? Det intrikate ved vektorsykdommer gjør i tillegg at man har flere faktorer å ta hensyn til. Da er det vanskelig å trekke frem en enkeltfaktor som kan forklare all observert endring. Samtidig kan man ikke randomisere to land til klimaendring eller ikke, og observasjon er eneste måte å undersøke forholdene på.

4.6.1 Kvalitet av data

Når det gjelder malaria, er det en gjenganger i flere av artiklene at epidemiologiske data er dårlige eller mangelfulle. Det er stor land-til-land variasjon i hvordan sykdommen registreres, om den registreres, og i hvilke kriterier som legges til grunn for å stille diagnose. Dette er problematisk ettersom man kan få feil inntrykk av hvorvidt det er en reell økning i antall tilfeller eller ei. I artikkelen til Mabaso og Ndlovu diskuterer de nettopp

dette (23). De gikk igjennom 35 studier. De fleste hadde brukt bekreftede malariatilfeller diagnostisert ved helseinstitusjoner som grunnlag for sine langsgående prevalens- og insidens-mål. Noen av studiene hadde kun brukt klinisk diagnostisert malaria. De færreste skilte mellom polikliniske og inneliggende pasienter med diagnose. Man kan tenke seg at de polikliniske pasientene ikke har gjennomgått en like grundig diagnostisering. På samme måte vil data om antall tilfeller hos barn være mer nøyaktig til å fange opp endringer i forekomst, ettersom barn i mindre grad har utviklet immunitet. I tillegg til dette er det en generell over- og underrapportering av malariatilfeller. Mest på grunn av svake systemer for rapportering, og spesielt på det afrikanske kontinentet (23).

Verdens helseorganisasjon utga i 2012 en rapport om denguefeber. Denne satte fingeren på det store helseproblemet sykdommen faktisk er. Antallet meldte tilfeller hadde økt 30 ganger siden 1955. Riktignok kun 908 meldte tilfeller i snitt i årene 1955-1959, mot 2 204 516 i 2010 (53). I løpet denne tiden har det tilkommet mer sofistikerte metoder for å påvise sykdommen, som PCR og serologiske undersøkelser. Sammen med økt oppmerksomhet rundt sykdommen må man anta at dette har hatt en del å si for den dramatiske økningen i dokumenterte tilfeller. Allikevel er tydeligvis kun et minimum som meldes til WHO. Året etter, i 2013, publiserte nemlig Bhatt et al en artikkel i Nature, hvor de estimerte årlige tilfeller av denguefeber til å være 390 millioner (95% KI 284-528), hvorav 96 millioner er såkalte kliniske infeksjoner (12). I tidligere estimater har man benyttet mye grovere metoder, og i mange år har man benyttet det svært unøyaktige intervallet 50 - 100 millioner tilfeller. Bhatt et al gikk igjennom 8 309 datasett med dengue-insidens, og konstruerte et risikokart utifra dette. Selv etter et slikt nitidig arbeid med et stort antall lokale kilder, pekte de på en svær mangel på data fra det afrikanske kontinentet som en stor feilkilde (12).

Malaria er en sykdom som følges tett av Verdens Helseorganisasjon (WHO). I den seneste rapporten fra 2015, har organisasjonen registrert en kraftig nedgang i antall tilfeller og dødsfall av malaria (5). I 2015 estimerte de 214 millioner tilfeller og 438 000 dødsfall av malaria. Sammenlignet med 2010-tallene på henholdsvis 262 millioner og 839 000, er det et stort fall. Dette er dog globale tall, og kan ikke speile den rapporterte spredningen til nye områder, for eksempel på det kenyanske høylandet (23, 25). Ser man på dataene fra hvert enkelt land, er det kun Venezuela i Sør-Amerika som har dokumentert en økende insidens mellom 2000 og 2015 (5). Data fra mange av landene i Sub-Sahara Afrika er for dårlig til å estimere endring i løpet av 15-årsperioden. Blant disse landene er Kenya og Kamerun,

land hvor artikler fra mitt søk indikerte økning i insidens (23-25, 27). Sannsynligvis har det da vært en lokal økning i disse områdene som ikke er synlige eller dokumenterbare på nasjonalt nivå. Allikevel, slike rapporter fra WHO er å regne som det nærmeste man kommer fasit, og den globale nedgangen i antall tilfeller er høyst reell.

5. Konklusjon

Vektorsykdommer er komplekse, da mange faktorer spiller inn i deres økologi. En av disse faktorene er klima. Det påvirker både vert, vektor og mikrobe. I denne oppgaven har jeg funnet ut at flåttbåren sykdom og dengue er på fremmarsj hva gjelder insidenstall og geografisk utbredelse, mens malariainsidensen synker, globalt sett. Det er knyttet store usikkerheter til disse tallene, spesielt når det gjelder malaria. Malaria og flåttbåren sykdom har spredd seg til større høyder over havet, og flåttbåren sykdom og dengue finnes stadig lengre nord. Denguefeber har i enkelte endemiske områder utviklet mer alvorlige sykdomsforløp enn tidligere.

Hvorvidt disse endringene skyldes klimaendringer eller ikke, kan man ikke si absolutt ja eller absolutt nei. For at vektorer og mikrober skal overleve i tidligere ugjestmilde omgivelser, er klimaendringer en forutsetning. Temperatur påvirker mange faktorer som spiller inn på overlevelse og smittepotensiale hos vektorer, med gitte temperaturintervaller for de ulike vektorartene og mikrobetyperne. Med bakgrunn i dette er det først og fremst i randsonene utenfor endemiske områder at klimaendringer legger mer til rette for vektorbåren sykdom. I høyendemiske områder har ikke klimaendringer mye å si for insidens. Dette med unntak av tilfellet flått, der varmere og tørrere vær i for eksempel Sør-Europa gir dårligere levekår, men man kan se økt vektortetthet i andre endemiske områder.

Hvordan dette vil endre seg med tiden er vanskelig å si. Levekår, infrastruktur, og organisering av helsevesen spiller også inn på eventuell forekomst i nye områder. Man kan tenke seg at dagens utvikling vil fortsette. Stadig større utbredelse av geografisk område, uten at insidenstallene stiger dramatisk i allerede høyendemiske områder. Store hendelser som masse migrasjon, svikt i overvåkning og kontroll, samt konflikter kan bidra til at nye utbrudd og epidemier oppstår. Spesielt malaria har stort potensiale til å opptre i epidemier. Det kan bli dramatisk dersom malariaepidemier opptrer i områder med lav grad av immunitet hos befolkningen, som i randsoner av dagens endemiske område. Det

motsatte vil være tilfelle for DF, hvor økt immunitet kan gi mer alvorlige tilfeller. Sannsynligvis er hovedpoengene i min oppgave generaliserbare til også å gjelde andre vektorbårne sykdommer som for eksempel vestnilfeber, zika-virus, chikangunya.

På sikt kan man anta at det vil utvikles fungerende varslingsystemer, slik at man i god tid får vite om slike epidemier, og kan utføre tiltak for å begrense de. Videre forskning og innsats bør virke på dette nivået. Et skritt på denne veien bør være å få bedre data og statistikk fra land i Sub-Sahara Afrika.

Vektorbåren sykdom har et økt potensiale til å medføre morbiditet og mortalitet som følge av klimaendringer. Alene er det kanskje ikke nok til å argumentere for å stoppe klimaendringene. Ser man dog dette i sammenheng med alle andre helsemessige, økonomiske og økologiske effekter, blir det nok en brikke i det store puslespillet. Per 2016 har man nok biter i det puslespillet til at man bør jobbe for å minimere klimaendringene. Det innebærer et skifte mot mindre forbruk, energiøkonomisering, utslippskutt og mer fornybarhet og grønn teknologi.

6. Referanser

1. Kvale G, Moen BE. Policy for improving global health. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014;134(9):919.
2. IPCC. Summary for Policymakers. In: Stocker TF, Qin D, Plattner G-K, Tignor M, Allen SK, Boschung J, et al., editors. *Climate Change 2013: The Physical Science Basis Contribution of Working Group I to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*. Cambridge, United Kingdom and New York, NY, USA: Cambridge University Press; 2013. p. 1–30.
3. Costello A, Abbas M, Allen A, et al. Managing the health effects of climate change: Lancet and University College London Institute for Global Health Commission. *Lancet*. 2009;373(9676):1693-733.
4. White NJ, Pukrittayakamee S, Hien TT, et al. Malaria. *Lancet*. 2014;383(9918):723-35.
5. WHO. *World Malaria Report 2015*. 2015.
6. Goering RD, H. Wakelin, D. Zuckerman, M. Chiodini, P. Roitt, I. Mims, C. Mims' *Medical Microbiology*. 4th Edition ed: Mosby - Elsevier; 2008 2008.
7. Miller LH, Baruch DI, Marsh K, et al. The pathogenic basis of malaria. *Nature*. 2002;415(6872):673-9.
8. Mueller I, Galinski MR, Baird JK, et al. Key gaps in the knowledge of *Plasmodium vivax*, a neglected human malaria parasite. *The Lancet Infectious Diseases*.9(9):555-66.
9. Baird JK. Effectiveness of antimalarial drugs. *N Engl J Med*. 2005;352(15):1565-77.
10. Greenwood BM, Bojang K, Whitty CJ, et al. Malaria. *Lancet*. 2005;365(9469):1487-98.
11. Fossmark R, Bergstrom S. [Malaria in Norway--a tropical disease off the track?]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1994;114(30):3643-5.
12. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature*. 2013;496(7446):504-7.
13. Organisation WH. *Global Alert and Response (GAR): impact of dengue*. 2015;<http://who.int/csr/disease/dengue/impact/en/>(Hentet 16.11.2015).
14. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen v V, et al. Dengue. *N Engl J Med*. 2012;366(15):1423-32.
15. Morin CW, Comrie AC, Ernst K. Climate and dengue transmission: evidence and implications. *Environ Health Perspect*. 2013;121(11-12):1264-72.
16. Wilder-Smith A, Schwartz E. Dengue in travelers. *N Engl J Med*. 2005;353(9):924-32.
17. Estrada-Pena A, de la Fuente J. The ecology of ticks and epidemiology of tick-borne viral diseases. *Antiviral Res*. 2014;108:104-28.
18. Jaenson TG, Hjertqvist M, Bergstrom T, et al. Why is tick-borne encephalitis increasing? A review of the key factors causing the increasing incidence of human TBE in Sweden. *Parasit Vectors*. 2012;5:184.
19. Tappe J, Jordan D, Janecek E, et al. Revisited: *Borrelia burgdorferi* sensu lato infections in hard ticks (*Ixodes ricinus*) in the city of Hanover (Germany). *Parasit Vectors*. 2014;7:441.
20. Folkehelseinstituttet. *Lyme borreliose - veileder for helsepersonnell*. 2010;<http://www.fhi.no/artikler/?id=82816>(Hentet 11. august 2015).
21. Folkehelseinstituttet. <http://www.fhi.no/artikler/?id=103135>. 2013;Hentet 15.08.15.
22. Folkehelseinstituttet. *Skogsflåttencefalitt (TBE) - om sykdommen*. 2013;<http://www.fhi.no/artikler/?id=103135>(Hentet 15.08.15).

23. Mabaso ML, Ndlovu NC. Critical review of research literature on climate-driven malaria epidemics in sub-Saharan Africa. *Public Health*. 2012;126(11):909-19.
24. Afrane YA, Githeko AK, Yan G. The ecology of Anopheles mosquitoes under climate change: case studies from the effects of deforestation in East African highlands. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1249:204-10.
25. Githeko AK, Ototo EN, Guiyun Y. Progress towards understanding the ecology and epidemiology of malaria in the western Kenya highlands: opportunities and challenges for control under climate change risk. *Acta Trop*. 2012;121(1):19-25.
26. Siraj AS, Santos-Vega M, Bouma MJ, et al. Altitudinal changes in malaria incidence in highlands of Ethiopia and Colombia. *Science*. 2014;343(6175):1154-8.
27. Mbenda HG, Awasthi G, Singh PK, et al. Does malaria epidemiology project Cameroon as 'Africa in miniature'? *J Biosci*. 2014;39(4):727-38.
28. Ozbilgina A, Topluoglu S, Es S, et al. Malaria in Turkey: successful control and strategies for achieving elimination. *Acta Trop*. 2011;120(1-2):15-23.
29. Medlock JM, Leach SA. Effect of climate change on vector-borne disease risk in the UK. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(6):721-30.
30. Petersen E, Severini C, Picot S. Plasmodium vivax malaria: a re-emerging threat for temperate climate zones? *Travel Med Infect Dis*. 2013;11(1):51-9.
31. Racloz V, Ramsey R, Tong S, et al. Surveillance of dengue fever virus: a review of epidemiological models and early warning systems. *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6(5):e1648.
32. Sirisena PD, Noordeen F. Evolution of dengue in Sri Lanka-changes in the virus, vector, and climate. *Int J Infect Dis*. 2014;19:6-12.
33. Banu S, Hu W, Hurst C, et al. Dengue transmission in the Asia-Pacific region: impact of climate change and socio-environmental factors. *Trop Med Int Health*. 2011;16(5):598-607.
34. Schaffner F, Medlock JM, Van Bortel W. Public health significance of invasive mosquitoes in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(8):685-92.
35. Schaffner F, Mathis A. Dengue and dengue vectors in the WHO European region: past, present, and scenarios for the future. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(12):1271-80.
36. Gibbons RV. Dengue conundrums. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36 Suppl 1:S36-9.
37. Viana DV, Ignotti E. The occurrence of dengue and weather changes in Brazil: a systematic review. *Rev Bras Epidemiol*. 2013;16(2):240-56.
38. Naish S, Dale P, Mackenzie JS, et al. Climate change and dengue: a critical and systematic review of quantitative modelling approaches. *BMC Infect Dis*. 2014;14:167.
39. Mannelli A, Bertolotti L, Gern L, et al. Ecology of Borrelia burgdorferi sensu lato in Europe: transmission dynamics in multi-host systems, influence of molecular processes and effects of climate change. *FEMS Microbiol Rev*. 2012;36(4):837-61.
40. Hasle G. Transport of ixodid ticks and tick-borne pathogens by migratory birds. *Front Cell Infect Microbiol*. 2013;3:48.
41. Leger E, Vourc'h G, Vial L, et al. Changing distributions of ticks: causes and consequences. *Exp Appl Acarol*. 2013;59(1-2):219-44.
42. Medlock JM, Hansford KM, Bormane A, et al. Driving forces for changes in geographical distribution of Ixodes ricinus ticks in Europe. *Parasit Vectors*. 2013;6:1.
43. Pfaffle M, Littwin N, Muders SV, et al. The ecology of tick-borne diseases. *Int J Parasitol*. 2013;43(12-13):1059-77.
44. Ostfeld RS, Brunner JL. Climate change and Ixodes tick-borne diseases of humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1665).
45. Randolph SE. Is expert opinion enough? A critical assessment of the evidence for potential impacts of climate change on tick-borne diseases. *Anim Health Res Rev*. 2013;14(2):133-7.
46. Lindgren E, Gustafson R. Tick-borne encephalitis in Sweden and climate change. *Lancet*. 2001;358(9275):16-8.

47. Revich B, Tokarevich N, Parkinson AJ. Climate change and zoonotic infections in the Russian Arctic. *Int J Circumpolar Health*. 2012;71:18792.
48. Folkehelseinstituttet. Årsrapport - Flått og flåttbårne sykdommer 2014. 2015;<http://www.fhi.no/artikler/?id=115270>(Hentet 14.11.15).
49. I W. Air Con: The Seriously Inconvenient Truth About Global Warming. North Harbour, New Zealand: Howling at the Moon Publishing Ltd.; 2009.
50. Tun-Lin W, Burkot TR, Kay BH. Effects of temperature and larval diet on development rates and survival of the dengue vector *Aedes aegypti* in north Queensland, Australia. *Med Vet Entomol*. 2000;14(1):31-7.
51. Koenraadt CJ, Paaijmans KP, Schneider P, et al. Low larval vector survival explains unstable malaria in the western Kenya highlands. *Trop Med Int Health*. 2006;11(8):1195-205.
52. Macdonald G. The epidemiology and control of malaria. Oxford University Press; 1957.
53. WHO. 2012-2020 Global strategy for dengue prevention and control. <http://www.who.int/denguecontrol/9789241504034/en/>. 2012;(Hentet 29.02.16).
54. Jaenson TG, Talleklint L. Incompetence of roe deer as reservoirs of the Lyme borreliosis spirochete. *J Med Entomol*. 1992;29(5):813-7.
55. Nilsson O, Nordkvist M, Ryden L. Experimental *Babesia divergens* infection in reindeer (*Rangifer tarandus*). *Acta Vet Scand*. 1965;6(4):353-9.
56. Penzhorn BL. Babesiosis of wild carnivores and ungulates. *Vet Parasitol*. 2006;138(1-2):11-21.
57. Kiewra D, Lonc E. Epidemiological consequences of host specificity of ticks (*Ixodida*). *Ann Parasitol*. 2012;58(4):181-7.
58. Jaaskelainen AE, Tikkakoski T, Uzcategui NY, et al. Siberian subtype tickborne encephalitis virus, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(10):1568-71.
59. Medlock JM, Hansford KM, Schaffner F, et al. A review of the invasive mosquitoes in Europe: ecology, public health risks, and control options. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2012;12(6):435-47.
60. Jarvis L, Montgomery H, Morisetti N, et al. Climate change, ill health, and conflict. *Bmj*. 2011;342:d1819.
61. Rylander C, Odland JO, Sandanger TM. Climate change and the potential effects on maternal and pregnancy outcomes: an assessment of the most vulnerable--the mother, fetus, and newborn child. *Glob Health Action*. 2013;6:19538.
62. Bowles DC, Butler CD, Morisetti N. Climate change, conflict and health. *J R Soc Med*. 2015;108(10):390-5.