



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Chronic wasting disease och risker för Sverige

Chronic wasting disease - risks for Sweden

Elinor Sjöholm

Uppsala
2019

Chronic wasting disease och risker för Sverige

Chronic wasting disease - risks for Sweden

Elinor Sjöholm

Handledare: *Susanna Sternberg Lewerin, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Examinator: *Maria Löfgren, Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: *Självständigt arbete i veterinärmedicin*

Kurskod: EX0862

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Kursansvarig institution: *Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap*

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: år 2019

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

Nyckelord: *Chronic wasting disease, CWD, prion, smittspridning, älg, hjorddjur*

Key words: *Chronic wasting disease, CWD, prion, transmission, moose, cervids*

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Prioner	3
CWD Bakgrund.....	4
Symtom	4
Lokalisation av smittämnet i kroppen hos smittade djur	5
Stammar	6
Smittspridning.....	6
CWD i Nordamerika och Norge	7
<i>Nordamerika</i>	7
<i>Norge</i>	7
Överföring till andra arter	7
Moose wasting disease	8
Smittkontroll	9
Övervakning i Sverige.....	9
Diskussion.....	10
Nomenklatur.....	10
Zoonotisk risk?.....	10
Risken för Sveriges älgar?	10
Vad bör göras i Sverige?	12
Litteraturlista.....	13

SAMMANFATTNING

Chronic wasting disease (CWD) är en prionsjukdom som framförallt drabbar hjortdjur. Prioner är infektiösa protein som orsakar olika typer av transmissibla spongiforma encefalopater. Andra prionsjukdomar är bovin spongiform encefalopati, Creutzfeldt-Jakobs sjukdom och scrapie. Längre har CWD funnits i Nordamerika och sjukdomen har även påvisats i Sydkorea, Norge och Finland. Att sjukdomen närmar sig Sverige kan vara en risk för både människor och djur, kliniskt sjuka djur överlever vanligen mindre än fyra månader. I denna litteraturstudie diskuteras risken för människor, hjortdjur och älgar i Sverige att drabbas av CWD.

Insjuknade djur kan få symtom som beteendeförändringar, viktminskning och ataxi. Smittämnet sprids med bland annat kroppsvätskor, sjuka djur eller kadaver och kan persistera i miljön i två år. Vid diagnos används bl. a. immunohistokemi, där positivt resultat går att se först tre månader efter att djuren smittats. Detta innebär att den sanna prevalensen lätt underskattas. Inkubationstiden kan variera mellan 18 månader och 5 år. Eftersom diagnos mest tillförlitligt ställs genom undersökning av hjärnan kan inga levande djur i dagsläget undersökas för CWD. Älgar med Moose Wasting disease (MWD) kan ha symtom liknande de för CWD, dock har inga spongiforma förändringar påvisats vid MWD. Detta kan ställa till problem vid klinisk övervakning av sjukdomen.

CWD förekommer i olika stammar och de norska älgarna misstänks ha en helt ny stam av CWD där zoonotisk potential och smittsamhet är okänd. Stammarna kan utvecklas vid replikation i ny värd. En smittad älg i Finland tros ha samma typ av CWD som älgarna i Norge.

Undersökningar har gjorts på transgena möss med mänskligt prionprotein där resultatet kan peka mot en möjlig replikering av det smittämne som orsakar CWD. Även överföring av CWD-homogenat intracerebralt från åsnehjort till ekorrhänt har visat på förändringar liknande de för CWD. Trots detta anses den zoonotiska risken vid exponering för CWD vara låg. Det är viktigt att undersöka den nya stammen hos älgarna i Norge för att försäkra sig om att detta även gäller för den stammen.

Kontroll av smittan är svår och en väl etablerad, endemisk CWD är svår att eliminera. Det finns idag ingen behandling eller vaccin mot CWD. Med tanke på att prevalensen kan ligga på 1% vid upptäckt av det första fallet av CWD kan sjukdomen redan finnas här. Att kontrollera en smitta hos Sveriges älgar kan vara svårare än att kontrollera den hos Nordamerikas älgar med tanke på att populationstätheten är högre här.

Förr misstänktes älgar vara naturligt resistenta för CWD, med tanke på detta bör även andra hjortliknande djur undersökas mer regelbundet. Åtgärder för att förebygga smitta kan vara att sätta upp staket, förbjuda matning av vilda djur, inte lägga ut saltstenar och undvika att använda hjort- och älgurin vid jakt. Den mest effektiva metoden för tidig upptäckt av CWD i populationen är provtagning på djur som visar misstänkta symtom, medan för prevalensundersökningar behövs slumpmässigt utvalda prov. Med tanke på den geografiska närheten till Norge och Finland finns det en risk för att smittan redan finns i Sverige.

SUMMARY

Chronic wasting disease (CWD) is a prion disease mainly affecting cervids. Prions are infectious proteins that cause various types of transmissible spongiform encephalopathies. Other prion diseases are bovine spongiform encephalopathy, Creutzfeldt-Jakob disease and scrapie. CWD was first discovered in North America and has later also been identified in South Korea, Norway and Finland. If CWD reaches Sweden it could be a risk for both humans and animals. Most clinically ill animals survive less than four months. This literature review will discuss the risk for CWD to affect humans, cervids and moose in Sweden.

Affected animals may have symptoms such as behavioral changes, weight loss and ataxia. The infectious agent spreads via body fluids, infected animals or carcasses and can persist in the environment for two years. For diagnostics immunohistochemistry etc. is used, where a positive result can be seen three months after infection. This means that the true prevalence is probably underestimated. The incubation period can vary between 18 months and 5 years. Since the diagnosis most reliable is based on examination of the brain, no live animals can be diagnosed with CWD. Moose Wasting disease (MWD) causes symptoms similar to those of CWD which can cause problems in clinical surveillance of the disease. However, no spongiform changes have been detected in MWD.

CWD occurs in different strains and the Norwegian moose are suspected of having a new strain of CWD where zoonotic potential and transmission are unknown. The strains may develop upon replication in a new host. An infected moose in Finland is believed to have the same type of CWD as the moose in Norway.

Studies have been done on transgenic mice carrying human prion proteins, where the results indicate a possible replication of the CWD prion. Also, transmission of CWD homogenates intracerebrally from mule deer to squirrel monkey has resulted in changes similar to those of CWD. Despite this, the zoonotic risk from exposure to CWD is considered low. It is important to examine the strain of the moose in Norway as regards the zoonotic risks.

Preventing the spread of CWD is difficult and endemic CWD is difficult to eliminate. There is currently no treatment or vaccine against CWD and the disease could already be present in Sweden. Controlling CWD in moose in Sweden can be more difficult than controlling them in North American, given the high population density.

In the past, moose were suspected to be naturally resistant to CWD. Considering this, other cervid-like animals should also be examined more regularly. Measures to prevent infection could be to set up fences, prohibit feeding and access to salt stones for wild animals and avoid using deer- and moose urine when hunting. The most effective method for early detection of CWD in a population is to test animals showing symptoms resembling CWD, while for prevalence estimation random sampling is better. Given the proximity of Sweden to Norway and Finland, there is a risk that CWD is already present in Sweden.

INLEDNING

Chronic wasting disease (CWD) är en transmissibel spongiform encefalopati (TSE) som drabbar vitsvansade hjortar (*Odocoileus virginianus*), åsnehjort (*O. hemionus*) (Williams, 2005), wapiti (*Cervus canadensis*) och älg (*Alces alces*) (Uehlinger *et al.*, 2016). Precis som scrapie och bovin spongiform encefalopati (BSE) är CWD en prionsjukdom som associeras med ett normalt, cellulärt glykoprotein (PrP^C) som ändrat struktur, till en isoform, ett avvikande prionprotein (PrP^{Sc}). Från tidigt i inkubationstiden, till döden, går CWD-associerat prionprotein (PrP^{CWD}) att utvinna från lymfatisk vävnad och i CNS. (Williams, 2005)

CWD är den enda idag kända prionsjukdomen som drabbar icke- domesticerade, vilda djur. (Haley *et al.*, 2011). Sjukdomen tros smitta horisontellt och effektivt bland hjortdjur. CWD troddes endast drabba åsnehjort, wapiti och vitsvansad hjort innan naturligt insjuknade älgar identifierades. (Sigurdson, 2008).

CWD diagnosticerades år 1978 som en spongiform encefalopati vid undersökning av hjärnor hos hjortar med symtom (Miller & Williams, 2004). Under sent 1960-tal observerades dock ett syndrom likt CWD hos åsnehjortar i fångenskap (Miller & Williams, 2004) innan det var känt att det var smittsamt (Williams, 2005). I Norge identifierades fall i maj och april 2016, hos vildren och älg, vilka var de första bekräftade fallen i Europa (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) *et al.*, 2017). Även i Finland har älg identifierats med sjukdomen (Ministry of Agriculture and Forestry, 2018). Den typ av CWD som drabbat den norska populationen kan vara annorlunda från den som sprids i Nordamerika. (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) *et al.*, 2017)

Att djur inte förstår sig på landsgränser betyder att de utan problem kan ta sig från Norge till Sverige. I Sverige fälldes 84 754 älgar vid jakt 2017 (Svenska jägarförbundet, 2017) och svenska familjer konsumerar ca 10 000 ton älgkött per år (Stéen *et al.*, 2018) vilket även gör detta till en viktig socioekonomisk fråga. Därför kommer denna litteraturstudie diskutera risken för Sveriges älgar att drabbas av CWD, men även beröra risken för resterande hjortdjur i Sverige och en möjlig zoonotisk aspekt.

MATERIAL OCH METODER

Vid sökande av material till denna litteraturstudie användes flera databaser för att hitta relevanta artiklar, som Web of Science, Primo, Google Scholar, PubMed och Scopus. Där användes sökfrågorna CWD AND CWD Norway AND Moose wasting disease AND CWD transmission AND prion AND Scrapie AND transmission AND epizootology AND moose.

Förutom att söka i databaser har många referenser hittats i referenslistorna hos review-artiklar. Även information från Sveriges Veterinärmedicinska Anstalt (SVA), Norska veterinärinstitutet och Jord- och skogsbruksministeriet i Finland har använts.

LITTERATURÖVERSIKT

Prioner

En prion är ett infektiöst protein (Prusiner, 1999). PrP^C, den cellulära, normala isoformen av prionprotein kan konverteras till en isoform som orsakar sjukdom, PrP^{Sc} (Colby & Prusiner,

2011). Glykoproteinet PrP^C translateras från mRNA i endoplasmatiskt retikulum, där bildningen av PrP^{Sc} mest troligt sker efter translationen (Prusiner, 1999). PrP^C uttrycks framförallt i hjärnan men har även hittats i lymfoida celler, lunga, hjärta, juver, muskler och den gastrointestinala kanalen (Zomosa-Signoret *et al.*, 2008). PrP^C består av en mindre mängd s. k. beta sheets och en hög andel s.k. alfahelices, medan förhållandet är det omvända i det förändrade PrP^{Sc} (Colby & Prusiner, 2011). TSE- sjukdomar tros orsakas av PrP^{Sc} (Sigurdson, 2008).

Från början härrörde begreppet PrP^{Sc} från sjukdomen scrapie. Senare förslogs att benämningen skulle innefatta alla patogena, abnormala PrP-isoformer eftersom alla kända prionsjukdomar hos däggdjur innebär en avvikande metabolism av PrP liknande den hos scrapie. (Prusiner, 1999). PrP-strukturen hos olika däggdjur är näst intill identisk (Sigurdson, 2008).

Scrapie var den första TSE som upptäcktes och har varit känd i flera hundra år, medan BSE upptäcktes långt senare (Williams, 2005). Hos människor finns flera typer av prionsjukdomar, både transmissibla, spontana och genetiska (Colby & Prusiner, 2011). Kuru, iatrogen (i) Creutzfeldt- Jakobs sjukdom (CJD) och variant (v) CJD är infektiösa former. Colby och Prusiner (2011) påstår att både experimentella och epidemiologiska studier visar på hur människor insjuknat i vCJD efter förtäring av köttprodukter kontaminerade med BSE. Generellt är symtomen för CJD främst progressiv demens, medan scrapie och BSE huvudsakligen ger symtom som ataxi (Prusiner, 1999).

PrP^{CWD}, CWD-specifikt proteas-resistent prionprotein, ackumuleras i lymfatisk vävnad associerad till magtarmkanalen, så som Peyerska plaque, mesenteriska lymfknutor och tonsiller (Miller *et al.*, 2004). Miller och Williams (2004) påpekar i sin text att ursprunget hos PrP^{CWD} inte är känt men att det kan ha uppkommit genom en spontan omkomformation från PrP^C, från en hjortanpassad typ av scrapie, PrP^{Sc}, eller att det kan ha kommit från en tidigare oidentifierad stam av prioner.

CWD Bakgrund

Sent under 1960-talet i Colorado observerades CWD som ett kliniskt symtom utan känd etiologi hos åsnehjort i fångenskap. CWD diagnosticerades sedan år 1978 som en spongiform encefalopati vid undersökning av hjärnor hos hjortar med symtom. Därefter påvisades sjukdomen hos både åsnehjortar och wapiti i Wyoming. (Miller & Williams, 2004)

År 1981 kom de första rapporterna från Colorado om hur vilda wapiti insjuknat i CWD. Redan inom 10 år diagnosticerades även vilda åsnehjortar och vitsvansade hjortar i både Colorado och Wyoming med CWD. (Miller & Williams, 2004). Insjuknade djur har även påvisats i Kanada och Sydkorea (Sigurdson, 2008). CWD hade 2016 bekräftats i 2 kanadensiska provinser och 22 stater i USA (Tranulis *et al.*, 2016).

Symtom

Symtombilden för CWD liknar andra prionsjukdomar, som scrapie och BSE, dock är rörelseförändringarna subtilare. Utvecklingen av kliniska symtom, såsom viktminskning och beteendeförändringar, kan sträcka sig över veckor eller månader. Andra symtom kan vara ataxi,

huvudtremor, aspirationspneumoni, dilatation av esofagus och regurgitation, även överdriven salivation orsakad av sväljsvårigheter. Interaktion med och förhållningssätt till artfränder i hjorden kan också bli annorlunda när de insjuknar, liksom hållningen. I slutskedet av sjukdomen kan också symtom som polyuri, polydipsi, stirrande blick och intermittent nedsatt medvetandegrad uppkomma. De beteendeförändringar som kan uppstå vid subklinisk eller klinisk sjukdom kan öka sannolikheten för att sjuka djur dör i trafikolyckor, vid jakt eller dödas av rovdjur. (Williams, 2005)

Tidiga sjukdomssymtom är ospecifika och symtom som beteendeförändringar kan även förekomma hos friska djur. Hos wapiti tycks symtomen generellt inte vara lika tydliga vid slutskedet av sjukdomen som de är hos hjort. Wapiti drabbas inte heller lika ofta av polydipsi men de tycks ofta ha mer rörelsestörningar än hjort (Williams, 2005). När djur insjuknat kliniskt i CWD återhämtar de sig aldrig. De flesta kliniskt sjuka djuren överlever kortare än 4 månader (Miller & Williams, 2004) och CWD har en lång och varierande inkubationstid från 18 månader till 5 år (Uehlinger *et al.*, 2016).

Vid en undersökning av åsnehjortar som gjordes av Miller *et al.* (2000) var endast 4 av de 133 djur som var IHC-positiva (immunohistokemi) kliniska fall. I samma undersökning sågs spongiforma lesioner i hjärnan hos endast 53% av de IHC-positiva åsnehjortarna, 50% av de IHC-positiva vitsvanshjortarna och ingen av de IHC-positiva wapiti. Hos hjortarna syns dock inte infärgning av medulla oblongata (dvs positiv IHC) förrän 3 månader efter att de smittats, enligt Miller *et al.* (2000). De förklarar att på grund av detta kan den sanna prevalensen ha varit en annan än vad deras siffror (baserat på IHC) visat.

Vid stressframkallande hantering av kliniskt och subkliniskt sjuka hjortar kan plötsliga dödsfall inträffa, detta kan bero på funktionella lesioner i parasympatiska innervationer av hjärtat. Även aspirationspneumonier kan leda till hastig död under klinisk sjukdom. Aspirationspneumoni kan uppstå vid sväljsvårigheter i samband med idissling eller regurgitation. (Williams, 2005)

Lokalisation av smittämnet i kroppen hos smittade djur

Haley *et al.* (2011) använde i sin studie en s.k. sPMCA-assay (serial Protein Misfoldning Cyclic Amplification) för att undersöka produktionen PrP^{CWD} i olika kroppsvätskor. De obducerade hjortar som exponerats experimentellt för CWD i olika källor. Vid amplifiering dominerade PrP^{CWD} i spottkörtlar, senare delen av intestinalkanalen och urinblåsan. Författarna beskriver även hur djur som inokulerats intravenöst eller intraperitonealt med blod verkade ha högre PrP^{CWD}-aktivitet än de som endast inokulerats oralt med urin, faeces eller saliv. Kroppsvätskor som är negativa i kommersiella tester kan vara både positiva i sPMCA-tester och smittsamma. (Haley *et al.*, 2011) Med konventionella tester menas IHC, western blot och ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) (Haley *et al.*, 2009).

Enligt Angers *et al.* (2009) kan även basthorn innehålla låga mängder CWD-prioner. Nivåer av PrP^{Sc} som normalt inte skulle kunna detekteras upptäcktes i deras undersökning med hjälp av sPMCA. Även skelettmuskulatur, bukspottkörteln och hjärtmuskulatur har påvisats innehålla PrP^{Sc} (Sigurdson, 2008). CWD sprids troligen antingen via smitta mellan arter, spontan uppkomst eller på grund av genetiska mutationer (Barria *et al.*, 2011).

Akkumulering i hjärnvävnad av mikroskopiska mängder proteinas-resistent prionprotein i hjärnvävnad verkar alltid vara relaterat till klinisk sjukdom (Miller *et al.*, 2000). Diagnos måste ställas genom att undersöka hjärnan och leta efter spongiforma lesioner, eller även genom att undersöka ackumulering av PrP^{CWD} i lymfoid vävnad eller i hjärnan genom IHC. Det viktigaste området att undersöka är en specifik del av obex i hjärnstammen, även retrofaryngeala lymfknotor och tonsiller kan undersökas för att ställa diagnosen. (Miller & Williams, 2004). *Ante mortem* diagnos har diskuterats med hjälp av undersökning av blod, rektal mukosa och känsliga metoder för att upptäcka PrP^{Sc} är under utveckling (Sigurdson, 2008).

Stammar

Prionsmittor i allmänhet förekommer i stammar och CWD är inget undantag. Det existerar åtminstone 2 stammar av CWD och nya stammar kan utvecklas när prionproteinerna replikerar i en ny värd. Olika stammar av CWD kan även ha olika zoonotisk potential. (Tranulis *et al.*, 2016). Stammarna kan skiljas åt via neuropatologiska karaktäristika hos transgena möss som uttrycker hjort-PrP och som inokulerats med CWD, samt via inkubationstid (Barria *et al.*, 2011).

Smittspridning

CWD tros smitta horisontellt och effektivt mellan djur (Sigurdson, 2008). Miller *et al.* (2004) menar att eftersom mängden PrP^{CWD} under sjukdomens gång ökar i lymfoida vävnader och nervsystemet är det troligt att även kadaver från hjortar som dött i CWD kan vara infektiösa och fungera som smittkälla. De visade även i sina undersökningar hur miljöer kan bidra till CWD-epidemier i vilda populationer. Författarna placerade åsnehjortar i olika paddockar med olika smittkällor: infekterade hjortar, infekterade kadaver och kvarvarande sekret. I deras studie insjuknade hjortar i samtliga paddockar. Friska vitsvanshjortar kan smittas av både saliv och blod från CWD-sjuka djur (Haley *et al.*, 2011).

Det finns ännu mycket kvar att lära om smittspridningen men tidigare har man visat att infektiösa prioner kunnat persistera i miljön både ute och inne (Haley *et al.*, 2011). Uehlinger *et al.* (2016) lyfter fram hur prioner kan vara infektiösa i jord och påvisar hur scrapieprioner i jord fortfarande varit infektiösa efter 16 år. Tranulis *et al.* (2016) förklarar hur prioner starkt binder till jord och förblir infektiösa.

Spontana former av CWD har ännu inte påvisats, men enligt Miller och Williams (2004) är det inte omöjligt att det finns. Författarna påpekar även att det finns en möjlighet att en del arter är mindre mottagliga eller naturligt resistenta mot CWD, då djur som vid kontakt med CWD-påverkade hjortar eller exponerats för miljöer med CWD inte utvecklat CWD. Här ingår arter som besoarantilop (*Antilope cervicapra*), älg (*Alces alces*), snöget (*Oreamnos americanus*), gaffelantilop (*Antilocapra americana*), mufflonfår (*Ovis o. musimon*) och rocky mountain tjockhornsfår (*Ovis c. canadensis*). Det har inte dokumenterats någon naturlig smitta mellan hjortdjur, nötkreatur och bison (Miller *et al.*, 2000).

Transplacental överföring av CWD är högst ovanligt. Den uppskattade inkubationstiden ligger på minst 18-24 månader och avsaknad av påvisade fall i preklinisk fas vid 16-17 månaders ålder

talat emot att transplacentala överföringar skulle spela en stor roll för spridningen av CWD. Inte heller kön verkar vara en risk för sjukdomen. (Miller *et al.*, 2000)

CWD i Nordamerika och Norge

Nordamerika

I Nordamerika varierar prevalensen. Hos vissa populationer i fångenskap kan den ligga på nära 100% och prevalensen i vissa områden i Colorado kan vara 30% (Haley *et al.*, 2011).

I en rapport av Miller *et al.* (2000) framkom det att prevalensen var betydligt högre hos vitsvanshjort och åsnehjort än hos wapiti i det undersökta, endemiska området (Wyoming och Colorado).

Norge

Första fallet av CWD i Europa upptäcktes hos vildren (*Rangifer tarandus*) i Norge, vilket är en art som tidigare inte infekterats naturligt. Senare diagnosticerades även 3 älgar med CWD på två olika ställen i Norge, vilka via undersökningar med satellithalsband verkar komma från olika subpopulationer. (Pirisinu *et al.*, 2018). Det är ännu osäkert hur CWD nådde Norge och hur det spridits geografiskt. Den zoonotiska potentialen och transmissionen är ännu okänd hos den norska stammen. (Tranulis *et al.*, 2016)

Senare har det Norska veterinärinstitutet publicerat information om olika stammar. De beskriver att det verkar finnas en ”rentyp” och en ”älgtyp”. Den variant som drabbat renar i Norge är identisk med den prionsjukdom som drabbar hjortdjur i Nordamerika, medan den variant som drabbat älg och hjort i Norge enligt preliminära studier inte är det. (Veterinärinstitutet, 2019)

Pirisinu *et al.* (2018) beskriver i sin artikel hur de tre älgar som insjuknade i Norge hade symtom som minskad rädsla för människor och abnormt beteende. De jämförde i sin studie IHC gjord på hjärnvävnaden från de norska infekterade älgarna och renarna med fem typer av antikroppar, där renarnas resultat stämde överens med den beskrivning av PrP^{Sc} som finns i Nordamerika. Älgarnas PrP^{Sc} och infärgningarnas intensitet i olika vävnader skiljde sig från renarnas. Vid jämförelse av PrP^{Sc} hos älgar i Norge respektive Kanada hittade författarna skillnader även där vilket gör att de inte tror att skillnaden beror på artspecifitet. De fann abnormt prionprotein i de norska älgarnas hjärna, men inte i deras lymfoida vävnad.

Pirisinu *et al.* (2018) kom fram till att älgarnas PrP^{Sc} inte heller överlappar med någon bovin typ av PrP^{Sc}. Det fanns både molekylära skillnader och skillnader i utseendet vid IHC mellan älgens CWD och den CWD djuren hade i Nordamerika, vilket enligt författarna kan tyda på en ny stam av CWD.

CWD som älgarna i Finland drabbats av verkar likna den variant som älgar diagnosticerats med i Norge (Stéen *et al.*, 2018).

Överföring till andra arter

Trots en sannolik human exponering för CWD från hjortdjur är det ännu inte säkerställt om människor är känsliga. Genom att använda transgena möss med artspecifika prionproteiner

(PrP) har artbarriärerna för CWD testats på olika sätt, både *in vitro* och genom direkt infektion. Intracerebral injektion är det känsligaste sättet att testa mottagligheten för TSE, det motsvarar dock inte naturliga förhållanden. Det kan däremot ge svar på om infektion är möjlig. (Race *et al.*, 2009). Enligt Race *et al.* (2009) så är oral infektion med TSE generellt 1000 gånger mindre effektivt än direkt intracerebral inokulation i djurmodeller, oral smitta tycks också vara mindre effektivt och medföra längre inkubationstid.

Minkar visade inga tecken på infektion med CWD från infekterad wapiti vid oral tillförsel. Vid intracerebral tillförsel fick 35% av minkarna neurologiska symtom. (Harrington *et al.*, 2008). Även illrar är mottagliga vid intracerebral tillförsel av CWD, men inte vid oral tillförsel (Race *et al.*, 2009). Författarna inokulerade även krabbnakaker (*Macaca fascicularis*) och trots att de inte fann tecken på kliniska symtom hos djuren kunde de inte utesluta CWD-infektion hos dessa apor.

Marsh *et al.* (2005) inokulerade två ekorrarpor (*Saimiri sciureus*) intracerebralt med homogenat från åsnehjort. Båda individerna utvecklade sjukdom med progressiva neurologiska symtom och avlivades vid terminala slutpunkter av sjukdomen, 31 respektive 34 månader efter infektion. Hos båda aporna hittades PrP^{res} (proteinaseresistenta prionproteiner) och vid histologisk undersökning av hjärna, hjärnstam och ryggmärg hittades fynd som överensstämmer med CWD-inducerad neurodegeneration i form av utbredda spongiforma förändringar.

Race *et al.* (2019) inokulerade två stammar av transgena möss som uttryckte humant prionprotein intracerebralt med tre olika pooler av CWD-infekterad hjärna. Vid undersökning efteråt visade 18 möss symtom liknande de för CWD. Genom undersökning av mössen via traditionella metoder för diagnosticering av prionsjukdomar hittades inga PrP^{res} eller neuropatologi. Med en mer känslig metod, RT-QuIC assay, sågs tecken som kan tyda på replikation av PrP^{CWD} hos dessa fyra möss.

Barria *et al.* (2011) visar i sin undersökning hur humant PrP^C konverteras till att initiera PrP^{Sc} via flera passager *in vitro* eller i hjorttransgena möss, vilket troligen representerar en human stam med unika biokemiska egenskaper. De påpekar även att den typen av anpassning som CWD-stammar skulle behöva göra hos naturliga värdar för att vara överförbara till människor antingen inte sker alls eller kan ta längre tid än vad kan studeras i experiment. De framhäver även att första generationens stammar ofta är ostabila, där stabiliseringen av stammar verkar spela en stor roll i möjligheten att föra vidare smitta mellan olika arter.

Moose wasting disease

Vid slutet av 1992 hade över 1000 älgar antingen hittats döda eller blivit avlivade i Sverige efter att djur med ett avmagringssyndrom observerats runt om i landet sedan år 1985 (Tranulis *et al.*, 2016). Incidensen var högst i Älvsborg, vilket gjorde att detta kallades för Älvsborg disease, även wasting disease (avmagringssjuka) (Frank, 2004).

Symtom på MWD (moose wasting disease) kan vara utmärglade djur med onormalt beteende som ataxi, saknad koordination, onormalt flyktbeteende och cirkelgång (Tranulis *et al.*, 2016). Orsaken till sjukdomen är okänd men många etiologier diskuteras, exempelvis molybdenos,

störd kopparmetabolism, viral infektion, svält på grund av överpopulation och fytotoxiska substanser (Frank, 2004).

Inga spongiforma förändringar, som är karaktäristiska för prionsjukdomar, har hittats vid histopatologisk undersökning av hjärnmaterial, dock upptäcktes ödem, erosioner, ulcerationer och haemorragiska förändringar i ruminal, oral och esophagial mukosa hos alla drabbade djur. Trots att dessa förändringar liknar symtomen vid bovin virusdiarré (BVD) så syntes ingenting vid en histopatologisk undersökning som kunde koppla samman fallen med BVD. Författarna diskuterar även andra virus som misstänkts vara orsaken, både retrovirus och pestivirus. (Tranulis *et al.*, 2016)

Smittkontroll

Övervakning av CWD pågår nu i nästan alla USAs stater och kanadensiska provinser, där mer än 1,06 miljoner frilevande hjortar har testats för CWD (Saunders *et al.*, 2012). Under 2006-2010 genomfördes övervakning av CWD i EU, totalt testades ca 12000 djur och inga fall påvisades (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) *et al.*, 2017).

Miller *et al.* (2000) hävdar att det inte finns effektiva strategier för att eliminera eller hantera CWD hos vilda wapiti eller hjortar. Det är viktigt att upptäcka CWD så tidigt som möjligt för när sjukdomen väl väletablerats endemiskt i en hjortpopulation är CWD svår att eliminera (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) *et al.*, 2017). Enligt Miller *et al.* (2000) är CWD dock självutrotande eftersom de populationer som drabbas tillslut dör. Dock verkar spridningen hos djur i fångenskap ske hastigare än hos vilda djur och de förklarar att transmissionen kan vara intensivare i fångenskap än vad den är i det vilda.

CWD kan persistera i miljön i över två år. Miljökontaminationen kan bidra till en förlängning av epidemier av CWD, trots att levande hjortdjur utgör den största risken för geografisk spridning (Miller *et al.*, 2004). Även om älgar lever i områden där endemisk CWD finns så rör de sig ofta över områden så stora som 2.2-18.9 km² och är solitära vilket kan begränsa möjligheten för CWD att smitta horisontellt (Sigurdson, 2008).

Spridningen av CWD förbryllar på många sätt, menar Tranulis *et al.* (2016), då sjukdomen dyker upp på nya ställen utan dokumenterade smittvägar. De diskuterar även att områden som ligger mellan CWD-påverkade områden kan vara fria från CWD. Uehlinger *et al.* (2016) lyfter fram strategier som reglering av kadaver, förbud mot matning och att begränsad import för att minska spridning av CWD.

Övervakning i Sverige

På Statens Veterinärmedicinska Anstalts hemsida finns det information om hur SVA sedan 2016 undersöker de viltlevande hjortdjur som påträffas sjuka med misstänkta symptom eller döda för CWD. Riktade prover på älgar togs även i västra Jämtland 2017 under älgjakten och hjortdjur som dör i trafiken testas sedan hösten 2018. På hemsidan finns även en karta som uppdateras där det går att se vart djur som blivit provtagna kommit från och om CWD påvisats. Kartan uppdateras en gång per dygn. (SVA, 2019b)

DISKUSSION

Nomenklatur

En svårighet med att diskutera CWD är de olika benämningarna av det infektiösa prionproteinet. Williams (2005), Miller *et al.* (2004) och Haley *et al.* (2011) benämner det CWD-associerade proteinet som PrP^{CWD}, medan Miller och Williams (2004) använder båda begreppen PrP^{CWD} och PrP^{res}. Antagligen menas då att PrP^{CWD} är specifikt associerat med CWD, där PrP^{res} anger proteinasresistent prionprotein. Miller och Williams (2004) benämner PrP^{Sc} som prionprotein associerat med scrapie, medan Angers *et al.* (2009) och Pirisinu *et al.* (2018) använder begreppet i samma kontext som CWD. Detta gör att det ibland svårt att hålla isär begreppen. Prusiner (1999) nämner att PrP^{Sc} baserades på prionprotein associerat med scrapie men övergick till att innefatta alla patogena, abnormala PrP-isoformer. Med stor sannolikhet har vissa författare velat specificera att de diskuterar CWD, medan andra nöjt sig med att använda PrP^{Sc}.

Det kan även vara lätt att missförstå begreppet elk, eftersom "North American Elk" kallas för wapiti (*Cervus canadensis*) på svenska och "Eurasian Elk" för älg (*Alces alces*), vilket författarna till EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) (2017) påpekar. Med tanke på de stora, geografiska områdena som skiljer älgar i Asien, Nordamerika och Europa åt kan det även diskuteras hur lika varandra dessa är.

Zoonotisk risk?

Den zoonotiska potentialen är ännu inte klarlagd, dock går forskningen framåt. Det visar t.ex. Race *et al.* (2019) med sin forskning på transgena möss som uttrycker humana prionproteiner. De kunde påvisa tecken på replikation hos dessa möss genom RT-QuIC Assay, dock kan dessa resultat vara falskt positiva. De diskuterar olika anledningar till falska positiva svar, bland annat ett överuttryck av normalt PrP vilket kan ha startat reaktionen eller att det användes för få negativa kontroller. Barria *et al.* (2011) visade dock på en möjlig konvertering från humant PrP^C till PrP^{Sc} när proteinet genomgått flera passager, antingen *in vitro* eller i hjorttransgena möss. De diskuterar även stammarnas stabilisering och att den anpassning som krävs hos naturliga värdar för att vara överförbara till människor kan ta längre tid eller inte ske alls. Stammen hos älgarna i Norge påvisar att CWD kan förändras, därför är det viktigt att undersöka dess zoonotiska potential.

Enligt en riskkaraktärisering som Tranulis *et al.* (2016) har gjort är risken för människor att drabbas av CWD efter exponering väldigt låg och det framhålls att inga andra djur än hjortdjur har smittats. De nämner dock även att stamdiversitet kan påverka transmissionen, och att transmissionen inte är känd hos den nya norska stammen vilket gör det ännu viktigare att undvika en spridning av CWD till Sveriges älgpopulation. Det är även som sagt okänt om den har zoonotisk potential eller inte. För att säkerställa att inga människor smittats med CWD borde människor som dör med neurologiska symtom provtas och undersökas.

Risken för Sveriges älgar?

Miller *et al.* (2000) nämner i sin artikel att vissa arter kan vara naturligt resistent, där de bland annat nämner älg. Detta stämmer inte, eftersom flera källor berättar om insjuknade älgar.

Eftersom påståendet inte var korrekt angående älgar kan fler arter möjligen bära på smittan utan att vi provtar dem, eftersom vi inte tror att de kan smittas. Fler djur av fler arter borde provtas mer regelbundet för CWD.

Trots att CWD är geografiskt väl utbredd i Nordamerika har färre än 10 älgar rapporterats med sjukdomen. Den CWD som älgarna i Norge hade skiljer sig både molekylärt och i IHC-bild från den CWD som både renarna i Norge hade och som de insjuknade djuren i Nordamerika diagnosticerats med. Stamvariation har rapporterats för flera andra TSE-sjukdomar som BSE och scrapie, där skillnaden i stammar ofta är associerat med olikheter i IHC-bild hos naturliga värdar. (Pirisinu *et al.*, 2018). Eftersom detta är fallet mellan norska älgar och renar stödjer det teorin om att en ny stam identifierats hos älgarna i Norge. Med tanke på att älg i både Norge och Finland smittats under en relativt kort tidsperiod i jämförelse med antalet älgar som totalt diagnosticerats i Nordamerika kan detta tyda på att denna stam smittar lättare bland älg än den stam som sprids i Nordamerika.

Pirisinu *et al.* (2018) har i sin artikel undersökt älgar som var relativt gamla, 13-14 år. Det i samband med att lymfoid vävnad inte verkar involverad hos älg i Norge kan indikera att den CWD som de norska älgarna har är en spontan typ. Scrapie finns i flera varianter, både klassisk scrapie och atypisk scrapie där den atypiska varianten är betydligt mindre smittsam med endast enstaka fall i varje flock (Tranulis *et al.*, 2016). Det som motsäger detta är dock att den drabbade älgen i Finland verkade ha samma typ av CWD som de norska älgarna (Stéen *et al.*, 2018). Pirisinu *et al.* (2018) nämner att skillnaden mellan stammarna inte verkar vara artberoende, eftersom älgar i Kanada inte haft samma typ av CWD som älgarna i Norge. Frågan är då om älgarna i de olika länderna har olika genupsättning eller om stammarna helt enkelt förändrats och stabiliserats vid replikation i olika individer. Om denna stam inte är artspezifisk är det möjligt att andra arter än älg kan drabbas.

Spridning från Nordamerika till Norge anses vara en trolig inkörsport av CWD till Europa, antingen genom import av hjort- eller älgurin som används till jakt, import av kontaminerad utrustning eller djurmat (Tranulis *et al.*, 2016). Älgpopulationen i Nordamerika estimeras till ungefär en miljon med en årlig jakt på 85000 individer. I Sverige estimeras populationen till 340000 individer. (Hundertmark, 2016). 2017 fälldes 84754 älgar vid jakt (Svenska jägarförbundet, 2017). Med andra ord fälls ungefär lika många älgar vid älgjakt i både Nordamerika och Sverige, där Nordamerika har en yta på 18,2 miljoner kvadratkilometer och Sverige 407,310 kvadratkilometer (World bank group, 2019). Detta innebär att älgar i Sverige med stor sannolikhet lever mycket närmare varandra än i Nordamerika vilket kan öka en möjlig smittspridning. Djur som lever nära kommer lättare i kontakt med varandras kroppsvätskor än de djur som inte lever tätt. Detta kan försvåra hanteringen om CWD skulle drabba Sveriges älgar.

Det är förståeligt att CWD misstas för MWD, med tanke på de likartade namnen och symtomen. Detta kan försvåra kartläggandet av sjukdomen CWD, eftersom djur sjuka i MWD kan misstas vara drabbade av CWD. Därför är det viktigt att använda sig av diagnostiska metoder som IHC eller sPMCA för diagnos av CWD och inte diagnosticera på symptom eftersom djur insjuknade med MWD än så länge inte har visat på spongiforma förändringar karaktäristiska för TSE (Tranulis *et al.*, 2016).

Vad bör göras i Sverige?

Att kontrollera en smittspridning hos vilda djur är inte lätt, eftersom sjukdomen persisterar så pass länge som över 2 år i miljön (Miller *et al.*, 2004) och sprids via kroppsvätskor. Detta gör att smittsamma prioner även kan finnas i foder som skördats i områden med CWD och att djur kan bli smittade vid besök i områden som inte längre har några CWD-infekterade djur. Vid foderbord äter dessutom många djur tillsammans. I och med detta bör det rekommenderas att inte längre fodra vilda djur. Problemet ligger dock inte endast hos djuren, utan även hos människan vars resande ökat sedan CWD upptäcktes. Vi tar med oss slaktprodukter eller fragment från miljön på bilar, skor och utrustning vilket ökar risken för spridning.

Det finns flera olika sätt att hantera smittspridning: kontroll för att reducera eller stabilisera smittan i en drabbad population, förebyggande i områden där CWD ännu inte finns och begränsa den geografiska smittan (EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) *et al.*, 2017). Det finns inga godkända licensvacciner eller behandlingar mot CWD (Uehlinger *et al.*, 2016). I Sverige är det än så länge mest aktuellt att förebygga för att smittan inte ska etablera sig här. Detta kan göras genom att, som tidigare nämnts, inte utfodra vilda djur, inte lägga ut saltstenar som djuren kan dela på eller genom att förhindra kontakt mellan vilda hjortdjur och hjortdjur i fångenskap. Kontakt via stängsel under en kortare period verkar inte öka risken för smitta, medan kontakt via stängsel under en längre period kan innebära en risk (Miller & Williams, 2004).

Skulle sjukdomen nå Sverige måste strategin för smitthantering omvärderas. Genom att slå ut älgar eller hjortar med kliniska symtom kan de prekliniskt sjuka djuren missas. Att få kliniska fall identifieras i smittade områden gör metoder som gallring (reduktion av populationen genom jakt) ineffektiva menar Miller *et al.* (2000). I de områden där de under försöket har jagat djur var CWD lika vanligt förekommande efteråt.

Stéen *et al.* (2018) berättar hur svenska familjer konsumerar ca 10000 ton älgkött per år och att viltkött utgör ca 3-4% av Sveriges köttkonsumtion. CWD har funnits relativt länge i Nordamerika och ännu har inget fall med CWD konfirmerats hos människa. Om CWD var lätt överfört till människa borde man vid det här laget ha sett åtminstone fall i Nordamerika eftersom prevalensen kan bli upp till 100% i vissa populationer (Haley *et al.*, 2011). Trots det borde djur menade att användas till foder eller livsmedel testas för att inte ta några onödiga risker.

Normalt i epidemiologiska studier av BSE och scrapie anges endast de kliniska fallen. För att mer korrekt kunna bedöma graden av infektion inkluderas även subkliniska och prekliniska fall i rapporten som Miller *et al.* (2000) gjort, där de använde sig av IHC för diagnos. Dessa djur är svårare att fånga upp eftersom de inte är kliniskt sjuka, men styrker teorin om att den sanna prevalensen är svår att estimeras.

Miller *et al.* (2000) berättar i sin artikel om hur det finns en möjlighet för att prevalensen redan ligger på 1% eller högre när det första kliniska fallet i naturen upptäcks. För att uppskatta prevalensen är enligt författarna till EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) (2017) det bästa sättet att provta slumpmässigt utvalda djur som dött vid jakt. Om målet är att finna sjuka djur är det dock bättre att söka bland djur som inte ser friska ut eller bland de djur som redan

dött av olika anledningar som trafikolyckor. I Sverige borde detta vara den bästa strategin i dagsläget.

Alldeles innan slutredovisning visade det sig att CWD påvisats i Sverige. En älgko på 16 år avlivades nyligen i Norrbottens län då den gick i cirklar, var mager och verkade blind. (SVA, 2019a). Med tanke på detta bedömer jag risken för Sveriges älgar och hjortdjur att drabbas av CWD som hög, men att den zoonotiska risken bedöms låg.

LITTERATURFÖRTECKNING

Angers, R. C., Seward, T. S., Napier, D., Green, M., Hoover, E., Spraker, T., O'Rourke, K., Balachandran, A. & Telling, G. C. (2009). Chronic Wasting Disease Prions in Elk Antler Velvet. *Emerging Infectious Diseases*, 15: 696–703.

Barria, M. A., Telling, G. C., Gambetti, P., Mastrianni, J. A. & Soto, C. (2011). Generation of a New Form of Human PrP^{Sc} art by Interspecies Transmission from Cervid Prions. *The Journal of Biological Chemistry* [online], 286: 7490–7495.

Colby, D. W. & Prusiner, S. B. (2011). Prions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 3: 1–22.

EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ), Ricci, A., Allende, A., Bolton, D., Chemaly, M., Davies, R., Escámez, P. S. F., Gironés, R., Herman, L., Koutsoumanis, K., Lindqvist, R., Nørrung, B., Robertson, L., Sanaa, M., Skandamis, P., Snary, E., Speybroeck, N., Kuile, B. T., Threlfall, J., Wahlström, H., Benestad, S., Gavier-Widen, D., Miller, M. W., Ru, G., Telling, G. C., Tryland, M., Pelaez, A. O. & Simmons, M. (2017). Chronic wasting disease (CWD) in cervids. *EFSA Journal*, 15(1). Tillgänglig: <https://rdcu.be/brG25>. [2019-02-14].

Frank, A (2004). A review of the "Mysterious" Wasting Disease in Swedish Moose (*Alces L.*) Related to molybdenosis and Disturbances in Copper Metabolism. *Biological Trace Element Research*, 102: 143–159.

Haley, N. J., Mathiason, C. K., Carver, S., Zabel, M., Telling, G. C. & Hoover, E. A. (2011). Detection of Chronic Wasting Disease Prions in Salivary, Urinary, and Intestinal Tissues of Deer: Potential Mechanisms of Prion Shedding and Transmission. *Journal of Virology* [online], 85: 6309–6318.

Haley, N. J., Mathiason, C. K., Zabel, M. D., Telling, G. C. & Hoover, E. A. (2009). Detection of Sub-Clinical CWD Infection in Conventional Test-Negative Deer Long after Oral Exposure to Urine and Feces from CWD+ Deer. *PLoS 4*: e79990.

Harrington, R. D., Baszler, T. V., O'Rourke, K. I., Schneider, D. A., Spraker, T. R., Liggitt, H. D. & Knowles, D. P. (2008). A species barrier limits transmission of chronic wasting disease to mink (*Mustela vison*). *The Journal of General Virology*, 89: 1086–1096.

Hundertmark, K. *The IUCN Red List of Threatened Species*. (2016) (IUCN Red List of Threatened Species). <https://www.iucnredlist.org/species/56003281/22157381>. [2019-03-13].

Marsh, R. F., Kincaid, A. E., Bessen, R. A. & Bartz, J. C. (2005). Interspecies Transmission of Chronic Wasting Disease Prions to Squirrel Monkeys (*Saimiri sciureus*). *Journal of Virology*, 79: 13794–13796.

Miller, M. W. & Williams, E. S. (2004). Chronic Wasting Disease of Cervids. I : Harris, D. A. (red) *Mad Cow Disease and Related Spongiform Encephalopathies*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 193–214.

Miller, M. W., Williams, E. S., Hobbs, N. T. & Wolfe, L. L. (2004). Environmental Sources of Prion Transmission in Mule Deer. *Emerging Infectious Diseases*, 10: 1003–1006.

Miller, M. W., Williams, E. S., McCarty, C. W., Spraker, T. R., Kreeger, T. J., Larsen, C. T. & Thorne, E. T. (2000). EPIZOOTIOLOGY OF CHRONIC WASTING DISEASE IN FREE-RANGING CERVIDS IN COLORADO AND WYOMING. *Journal of Wildlife Diseases*, 36(4): 676–690.

Ministry of Agriculture and Forestry (2018-03-08). *Evira: Moose found dead in forest with chronic wasting disease*. https://valtioneuvosto.fi/en/article/-/asset_publisher/1410837/evira-metsaan-kuolleella-hirvella-naivetystauti. [2019-03-01].

Pirisinu, L., Tran, L., Chiappini, B., Vanni, I., Di Bari, M. A., Vaccari, G., Vikøren, T., Madslie, K. I., Våge, J., Spraker, T., Mitchell, G., Balachandran, A., Baron, T., Casalone, C., Rolandsen, C. M., Røed, K. H., Agrimi, U., Nonno, R. & Benestad, S. L. (2018). Novel Type of Chronic Wasting Disease Detected in Moose (*Alces alces*), Norway. *Emerging Infectious Diseases*, 24: 2210–2218.

Prusiner, S. B. (1999). *Prion Biology & Diseases*. Woodbury, UNITED STATES: Cold Spring Harbor Laboratory Press. Tillgänglig: <http://ebookcentral.proquest.com/lib/slub-ebooks/detail.action?docID=3137904>. [2019-03-08].

Race, B., Meade-White, K. D., Miller, M. W., Barbian, K. D., Rubenstein, R., LaFauci, G., Cervenakova, L., Favara, C., Gardner, D., Long, D., Parnell, M., Striebel, J., Priola, S. A., Ward, A., Williams, E. S., Race, R. & Chesebro, B. (2009). Susceptibilities of Nonhuman Primates to Chronic Wasting Disease. *Emerging Infectious Diseases*, 15: 1366–1376.

Race, B., Williams, K. & Chesebro, B. (2019). Transmission studies of chronic wasting disease to transgenic mice overexpressing human prion protein using the RT-QuIC assay. *Veterinary Research*, 50: 1–14.

Saunders, S. E., Bartelt-Hunt, S. L. & Bartz, J. C. (2012). Occurrence, Transmission, and Zoonotic Potential of Chronic Wasting Disease. *Emerging Infectious Diseases*, 18: 369–376.

Sigurdson, C. J. (2008). A prion disease of cervids: Chronic wasting disease. *Veterinary Research*, 39: 41. doi: <https://doi.org/10.1051/vetres:2008018>. [2019-02-19].

Statens veterinärmedicinska anstalt (2019a). Avmagringssjuka (CWD) upptäckt på älg i Norrbottens län. Tillgänglig: <https://www.sva.se/om-sva/pressrum/nyheter-fran-sva/avmagringssjuka-cwd-upptackt-pa-alg-i-norrbottens-lan>. [2019-04-02]

Statens veterinärmedicinska anstalt (2019b). Karta över CWD/ avmagringssjuka. Tillgänglig: <https://www.sva.se/smittlage/karta-over-cwdavmagringssjuka>. [2019-03-20]

Stéen, M., Mikko S., Thulin C.G., Pelve E., Andersson M., Arifin M. (2018). Chronic Wasting

Disease (CWD) påvisad i såväl Norge som Finland. *Svensk veterinärtidning*, 70: 22–27.

Svenska jägarförbundet. *Viltdata*. (2017). Tillgänglig: <https://rapport.viltdata.se/statistik/>. [2019-03-13].

Tranulis, M. A., Morten Tryland, Georg Kapperud, Eystein Skjerve, Roar Gudding & Danica Grahek- Ogden (2016). *CWD in Norway*. Oslo: Vitenskapskomiteen for mattrygghet. (2016:26).

Uehlinger, F. D., Johnston, A. C., Bollinger, T. K. & Waldner, C. L. (2016). Systematic review of management strategies to control chronic wasting disease in wild deer populations in North America. *BMC Veterinary Research*, 12.

Veterinaerinstittet (2017). CWD- Forskning på skrantesyjuke. Tillgänglig <https://www.vetinst.no/forskning-innovasjon/pagaende-forskningsprosjekter/cwd-forskning-pa-skrantesyjuke-cwd> [2019-02-28].

Williams, E. S. (2005). Chronic Wasting Disease. *Veterinary Pathology*, 42: 530–549.

World bank group. *Land area (sq. km) | Data*. (2019). Tillgänglig: <https://data.worldbank.org/indicator/AG.LND.TOTL.K2?locations=SE>. [2019-03-17].

Zomosa-Signoret, V., Arnaud, J.-D., Fontes, P., Alvarez-Martinez, M.-T. & Liautard, J.-P. (2008). Physiological role of the cellular prion protein. *Veterinary Research*, 39: 09