



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

BSE – ett hot mot folkhälsan eller ett överspelat kapitel?

Emelie von der Burg



Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 10

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2012



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

BSE – ett hot mot folkhälsan eller ett överspelat kapitel?

BSE – a threat against public health or a closed chapter?

Emelie von der Burg

Handledare:

Sofia Boqvist, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Jakob Ottosson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2012

Omslagsbild: Emelie von der Burg

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 10
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: BSE, TSE, vCJD, variant Creutzfeldt-Jakobs sjukdom, nötkött, epidemi, prionprotein, PrP^c, PrP^{Sc}

Key words: BSE, TSE, vCJD, variant Creutzfeldt-Jakob disease, beef, epidemic, prion protein, PrP^c, PrP^{Sc}

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	3
Utbrottet av Bovin spongiform encephalopati i Europa	3
Kliniska symptom.....	4
Smittvägar och förebyggande åtgärder	5
Sjukdom hos människa (vCJD)	5
Prionprotein	6
Genetik.....	7
Omvandling av friskt PrP	7
Infektionsdos och inkubationstid.....	7
Histopatologi	8
Diagnos och bot.....	8
DISKUSSION	9
SLUTSATS	10
LITTERATURFÖRTECKNING	11

SAMMANFATTNING

Bovin spongiform encephalopathy (BSE) är en sjukdom som drabbar nötkreatur, och vars smittämne är det ofullständigt utforskade prionprotein. Detta protein finns i vår egen kropp, men då veckat till strukturen av en alfahelix istället för ett betaflak. När vi får i oss ett felveckat protein verkar det som att en domino-effekt sker och alla normala proteiner av denna sort veckar sig fel och ansamlas i centrala nervsystemet (CNS). Människor som äter smittat kött kan drabbas av den humana formen, variant Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (vCJD), som är en neurodegenerativ sjukdom med lång inkubationstid och som oavkortat leder till döden. I denna litteraturstudie görs ett försök att belysa dessa sjukdomar och problematiken runt omkring, med betoning på BSE. Tanken är att ge en uppfattning om vad BSE är och varför det är en sådan fruktad smitta. Här presenteras kliniska symptom, genetik och histopatologi samt vad som görs för att förhindra att smittan återigen kommer ut i samhället.

SUMMARY

Bovine spongiform encephalopathy (BSE) is a disease that affects cattle, and whose agent is the not fully understood prion protein. This protein exists in our own bodies, but there they are folded into an alpha-helix instead of a beta-sheet. When we eat a misfolded protein it seems like a domino effect occurs, which makes all the healthy protein of this particular kind misfold and accumulate in the central nervous system (CNS). People who ingest contaminated meat might contract the human form, variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD), which is a neurodegenerative disorder with a long incubation period which, without any exception leads to death. This literature study tries to illustrate these diseases and their complex of problems, with emphasis on BSE. The thought is to give a comprehension on what BSE really is and why it is such a feared infection. Presented here are clinical symptoms, genetics and histopathology, and also the precautionary measures which are made so that the infection will not be able to spread in the community again.

INLEDNING

BSE, i folkmun även kallad ”galna kosjukan” tillhör familjen TSE, transmissible spongiform encephalopathy, och är en dödlig neurodegenerativ sjukdom. Under 90-talet härjade ett stort utbrott i Europa, framförallt i Storbritannien vilket skapade en väldig hysteri då det stod klart att smittan även kunde överföras till människa och orsaka sjukdomen variant Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (vCJD). Nötkreatur avlivades och brändes och människor frågade sig om de skulle våga fortsätta äta nötkött. Dessutom fick epidemin stora konsekvenser ekonomiskt, framförallt i Storbritannien där utbrottet härjade som värst, men även övriga Europa drabbades i form av exportförbud till resten av världen. En stor bidragande faktor till denna panik var att smittämnet som orsakade BSE varken är ett virus, bakterie eller parasit utan en ny, tidigare ganska så outforskad partikel, ett infektiöst protein, även kallad prion, vilket är en förkortning för proteinlik infektiös partikel.

Många är de som troligtvis ätit smittat kött under utbrottet men utan att ännu ha blivit sjuka. Visserligen är inkubationstiden mycket lång, från 5-16 år, men är det så att man kan äta BSE-smittat kött utan att utveckla sjukdomen, kan man få i sig en viss mängd prionprotein utan att bli sjuk? Prionprotein är till stor del än idag ett väldigt mystiskt fenomen även för de mest kunniga forskare, och för de människor som insjuknar i vCJD finns ännu inget bot att få. Tanken med mitt arbete är att få en klarare bild av vad sjukdomen BSE egentligen är och om alla människor har lika stor risk utveckla vCJD om de utsätts för smittan. Finns det anledning till att fortfarande vara rädd för att konsumera nötkött, och är BSE ett hot mot folkhälsan?

MATERIAL OCH METODER

Då detta är en ren litteraturstudie har jag använt mig av artiklar som jag hittat med hjälp av olika databaser. De sökord jag har använt i databasen Web of Knowledge är: (”prion disease” and human* and (cattle or cow*)) och ((”prion disease” or BSE or TSE or creutzfeldt-jakob disease) and (pathogenesis or mechanism) and (develop* or process)) och (TSE and zoonotic and prion*). I Science Direct har jag använt sökordet TSE för att hitta grundläggande artiklar och i Pubmed har jag sökt på (”prion disease and zoonotic”).

Utifrån de relevanta artiklar som jag hittade har jag sedan tittat på referenser och referenslistor för att söka vidare efter artiklar som kan hjälpa mig att besvara min frågeställning.

LITTERATURÖVERSIKT

Utbrottet av Bovin spongiform encephalopati i Europa

År 1986 i England upptäcktes det första fallet av BSE. Sjukdomen var hittills okänd, men påminde väldigt mycket om Klassisk Scrapie, en sjukdom som drabbar får och som först beskrevs på 1700-talet. År 1992 nådde epidemin sin topp då man diagnostiserade ungefär tusen nötkreatur per vecka i Storbritannien (CFSPH, 2007). År 2006 diagnostiserades det första och enda fallet av BSE i Sverige, dock visade det sig vara ett spontant uppkommet fall och hade inget med själva utbrottet att göra (Wik, L., BMC, föreläsning., 2010). Fram till idag har ungefär 180 000 fall diagnostiserats i världen (Norrby, 2011).

Den troliga källan till utbrottet i Europa var att man i slutet av 70-talet började komplettera växtproteiner i djurfoder med animaliska proteiner i form av kött och benmjöl som härrörde från slaktbiprodukter från får, höns, svin och nöt (Norrby, 2011). I samband med detta gjorde man även en ändring i rutinerna vid fodertillverkningen, vilket innebar att man slutade använda kolväten som lösningsmedel vid upphettningen i foderprocessen. Detta gjorde att eventuella prioner fick större möjlighet att överleva tillverkningen och på så sätt kunde hamna ute hos nötbosättningarna (Belay, 2008). Vad själva källan till dessa prioner var förblir dock en obesvarad fråga som det finns många olika teorier kring. De två vanligaste är att ett får med en muterad form av scrapie gått till slakt och blivit råvara i kött och benmjöl, eller att samma sak hände med ett nötkreatur som fått en sporadisk mutation i sitt cellulära prionprotein. Kött och benmjöl är inte längre tillåtet som tillsats i foder (CFSPH, 2007; Janka & Maldarelli, 2004).

Kliniska symptom

De symptom som vanligen förknippas med BSE är ataxi, viktnedgång, beteendeförändringar som ofta innebär en ökad aggressivitet, ökad salivproduktion, klåda och svaghet (Gavier-Widén, D., föreläsning 2011). Enligt Braun et al., (1998) bör man ha rubbning i de tre kategorierna beteende, sensorik och rörelse för att med största säkerhet kunna fastställa att det verkligen rör sig om kliniska symptom på BSE. Endast förändringar i någon av dessa kategorier bör ses som otillräckligt för att kunna säkerställa en diagnos. En av de största utmaningarna med prionsjukdomar är deras långa inkubationstid. Hos nötkreatur beräknas denna vara ungefär 2-8 år (CFSPH, 2007; Norrby, 2011).

I en studie av Wells et al., (1998) där 30 friska nötkreatur infekterats med BSE visade sig de främsta symptomen vara sensorisk abnormalitet, beteendeförändringar, plötsliga muskelsammandragningar och motoriska problem så som ataxi och svårigheter att röra sig. Vissa djur hade flera av dessa symptom. Konold et al., (2004) stödjer detta med sin undersökning av 78 misstänkta fall av BSE. Framförallt visade flera av djuren tecken på ataxi och stelhet, men även aggressivitet, tandgnissling och nervositet var vanliga beteendestörningar. Samma studie visade en statistisk signifikant skillnad i hjärtfrekvens mellan infekterade djur (medelvärde 67 bpm, 39 djur) och kontroller (medelvärde 79 bpm, 16 djur), $p=0.001$. Sex av de BSE-infekterade nötkreaturen hade dessutom en hjärtfrekvens under 60 bpm. I samma studie visade 48 av 51 djur med bekräftad BSE starka reaktioner i form av ökad salivering, kastning med huvudet, fnysningar och ökad vokalisering vid beröring av huvudet. Endast fem av de 20 kontroldjuren visade liknande symptom vid beröring.

Det som bör poängteras är att BSE-fall är fenotypiskt mycket svåra att definiera. Känsliga djur utvecklar uppenbarligen sjukdomen, men det är inte självklart att de som inte visar några kliniska symptom inte är sjuka eller inte skulle kunna bli det. Dessa djur kan förstås vara resistent mot BSE, men det kan också vara så att de helt enkelt inte har exponerats för smittkällan, eller att de är under inkubation (Murdoch et al., 2011).

Smittvägar och förebyggande åtgärder

BSE sprids till människor och djur genom oralt intag av prionsmittade vävnader, någon smittspridning via direktkontakt har inte kunnat påvisas (Gavier-Widén, D., föreläsning 2011). Redan innan det första humanfallet upptäcktes bestämdes det 1989 att man skulle ändra på slaktrutiner för att minska risken för eventuell smitta till människa utifall det skulle visa sig att BSE kunde passera artbarriären, en rädsla som sedan besannades. Detta innebar att hantering av hjärna och ryggmärg ändrades och att dessa inte längre fick gå till humankonsumtion (Norrby, 2011). Inom EU ska alla nötkreatur äldre än 30 månader testas för BSE om de ska gå till humankonsumtion. Även kadaver och nödslaktade djur över 24 månader ska testas. Inga djur får gå till humankonsumtion innan man har fått ett negativt provsvar. I EU får högriskvävnader som ryggmärg och skalle på nöt äldre än 12 månader inte användas och hos djur över 24 månader får man heller inte använda ryggmärgen. Hos dessa två åldersgrupper får man heller inte nyttja tonsiller, mesenteriet eller tarmarna (CFSPH, 2007).

Sjukdom hos människa (vCJD)

Variant Creutzfeldt-Jakobs sjukdom är den åkomma som kan utvecklas hos människor som får i sig BSE-smittade vävnader. Inkubationstiden är i medeltal 5 år, men kan i många fall vara mycket längre, upp till 16 år har rapporterats. Efter att de nya slaktreglerna infördes 1989 tror man inte att någon humansmitta skett, trots detta nådde sjukdomen sin topp år 2000, vilket kan indikera att inkubationstiden i medeltal kan vara så hög som 11-12 år. Ingen person född efter 1989 har blivit sjuk. Totalt rapporteras 214 människor ha blivit sjuka i världen, varav 167 i England (Norrby, 2011).

De symptom som visar sig först är främst psykiska, så som depression, oro och sömnlöshet, men även sensorisk smärta. Vidare i sjukdomsutvecklingen ses problem att gå, sludrande tal, skakningar, försämring av minnet och okoordinerade rörelser. I sjukdomens slutskede ses onormala muskelspänningar och ryckningar, danssjuka, försämrad syn och demens. Sjukdomen går inte att bota och leder oavkortat till döden (CFSPH, 2007). Dessa symptom stöds av en undersökning utförd av Llewelyn et al., (2004). Variant Creutzfeldt-Jakobs sjukdom drabbar främst unga människor, sjukdomsförloppet är utdraget, ofta mer än sex månader, och medianåldern för dödsfallen är 29 år (Janka & Maldarelli, 2004). Fram till och med 2007 hade 166 fall rapporterats i Storbritannien, varav flest fall år 2000 (CFSPH, 2007).

Tidigare har det varit känt att sporadisk (klassisk) Creutzfeldt-Jakob sjukdom kan uppstå hos människor till synes utan anledning. Detta drabbar främst äldre människor, oftast över 60 år och verkar inte ha något med konsumtion av nötkött att göra. Dock leder även denna till form av sjukdomen till döden. I en studie utförd av Will et al., (2004) använde man sig av dödsintyg där alla former av CJD rapporterats eller på något sätt nämnts. Av de 207 fall av CJD var det 10 stycken som skiljde sig markant och som visade sig vara vCJD. Dessa patienter var mycket unga (medianålder 29 år) jämfört med sporadisk CJD och hade ett längre sjukdomsförlopp. Fram till och med 1996 var alla som drabbades av vCJD yngre än 45 år. Varför det är så vet man inte, men eventuellt kan det handla om en minskad känslighet med

ökande ålder eller att många äldre feldiagnostiseras eftersom demens är ett av symptomen på vCJD (Will et al., 2004).

Det har inte gått att hitta något fall där sporadisk CJD har smittats vidare via blodtransfusion (Llewelyn et al., 2004). Detta verkar dock inte gälla vCJD då fyra fall av smitta via blodtransfusion har rapporterats (CFSPH, 2007; Brown, 2007). Enligt en tidigare gjord studie av Llewelyn et al., (2004) identifierades 48 personer i Storbritannien som mottagit blod från sammanlagt 15 donatorer som flera år efter sin donation insjuknat i vCJD. En av dessa 48 mottagare blev sjuk. Denna person insjuknade 6,5 år efter att ha genomgått en blodtransfusion och fått blod ifrån en person som 3,5 år efter sin donation utvecklade symptom på vCJD. Detta tyder på att vCJD kan smitta via blod även fast blodkroppar har visat sig vara tusen gånger mindre smittsamt än CNS-vävnad (Brown, 2007).

Prionprotein

I kroppen finns endogent prionprotein, även kallat PrP^C. Detta är ett vattenlösligt, proteaskänsligt glykoprotein som uttrycks på cellytan i flera olika vävnader och vars funktion ej är helt klarlagd. Det finns ett antal teorier om vad proteinet gör och troligtvis har det med apoptos, kopparmetabolism, igenkänning, signalering och minneslagring att göra. Dock visar en undersökning (Bueler et al., 1992) att knockoutmöss som saknar PrP^C utvecklas helt normalt, i alla fall fram till sju månaders ålder. Detta motsägs i en senare undersökning (Tobler et al., 1996) där de har påvisat störningar i nervsystemet hos möss som saknar PrP^C.

Prionprotein kodas av PRNP-genen som finns på kromosom 20, och proteinets högsta koncentration finner man i det centrala och perifera nervsystemet (Janka & Maldarelli, 2004). Smittämnet prioner är en form av infektiöst protein som replikerar sig själv genom att omvandla PrP^C till infektiöst PrP^{Sc} (CFSPH, 2007). PrP^C har en alfahelix-struktur, medan den efter omvandling till PrP^{Sc} har strukturen av ett betaflak och är då mycket mer resistent mot desinficering, proteolytiska enzymer och sterilisering. Denna transformering av PrP^C till PrP^{Sc} är ännu inte helt klarlagd, men tros ha hjälp av co-faktorer så som protein eller nukleinsyra (Belay, 2008). Teorin om att smittämnet som orsakar BSE endast består av ett protein och därmed helt saknar nukleinsyra kallas ”protein-only hypothesis” (Wik, L., BMC, föreläsning., 2010).

Proteinet har en stark resistens mot inaktivering och kan inte förstöras med standarddesinfektion. De enda metoder som verkar fungera är torrvarme i 1000°C, koncentrerat blekmedel eller 132°C ångvarme under högt tryck (Brown, 2007). Trots att detta agens inte är fullständigt molekylärt klarlagt så anses det finnas tillräckligt med bevis för att PrP^{Sc} orsakar prionsjukdomar (Thomzig et al., 2003). Det finns dock de som kritiserar prionteorin genom att påstå att dagens metoder inte är tillräckligt känsliga och därför ännu inte har lyckats upptäcka eventuell nukleinsyra, vilket skulle kunna tyda på att prioner istället var virinos eller virus (Belay, 2008; CFSPH, 2007).

Genetik

Det har visat sig att knockoutmöss vars PrP^C har blivit borttaget inte utvecklar TSE, trots att de har blivit infekterade med prioner, däremot bildar de ett immunologiskt svar via antikroppar vilket inte sker i vanliga infektioner eftersom proteinet är kroppseget (Norrby, 2011). Detta tyder på att det endogena prionproteinet är en förutsättning för att omvandling till PrP^{Sc} ska kunna ske. Metionin/valin heterozygoti vid PRNP-genens kodon 129 har visat sig vara en stor fördel om man vill undvika smittan (Janka & Maldarelli, 2004). I alla kända fall av vCJD hos människa har dessa patienter varit metionin homozygota på PrP-genens kodon 129. Ca 35-40% av den allmänna populationen beräknas ha homozygot anlag på denna gen (Belay 2008). I en undersökning av Murdoch et al., (2011) tittade man på genotyper med hjälp av olika markörer och man kom fram till att utvecklingen av BSE troligtvis är beroende av flera gener som uttrycks på olika sätt i olika vävnader och därmed olika loci på olika kromosomer som samverkar.

Omvandling av friskt PrP

När en människa eller ett djur får i sig infektiöst prionprotein (PrP^{Sc}) tas dessa upp av tarmens M-celler och transporteras med hjälp av dendritiska celler och makrofager till lymfknötar i Peyerska plågor i ileum. Där tros replikationen ske i follikulära dendritiska celler. Dessa folliklar är försedda med sympatiska och parasympatiska nerver från myoenteriska och submucosalplexus vilket gör att de med hjälp av dessa nerver kan, via ryggmärgen och dorsala vagus nucleus nerver ta sig upp till hjärnan (Gavier-Widén, D., föreläsning 2011). Detta stöds av Wells et al., (1998) som i sin studie visar att den vävnad från BSE-smittade nötkreatur som tidigast ger upphov till TSE hos möss är Peyerska plågor i distala ileum. Väl uppe i hjärnan sprids PrP^{Sc} och spridningen sker även till lymfatiska vävnader. I naturligt infekterade nötkreatur hittar man främst prioner i ryggmärg, hjärna, näthinna och ileum, men med senare tekniker har man även kunnat hitta små mängder i dorsala ganglier, perifera nerver och i binjurarna (CFSPH, 2007).

Efter upptag i kroppen börjar kroppens egna prionprotein att veckas om till samma struktur som PrP^{Sc} i en så kallad domino-effekt (Norrby, 2011). Exakt varför detta sker vet man inte, men det är detta nya protein som ansamlas och skadar CNS genom att bilda fibriller och plågor (CFSPH, 2007; Janka & Maldarelli, 2004).

Infektionsdos och inkubationstid

Precis som med andra agens så är det mycket troligt att även prionprotein kan förtäras utan att orsaka sjukdom om detta sker i tillräckligt små doser. Detta har dock aldrig kunnat bekräftas i något experiment. Det kan anses rimligt att anta att miljoner människor i Europa och framförallt Storbritannien utsattes för infektiöst prionprotein via BSE-smittat nötkött under utbrottet på 80- och 90-talet, men trots detta är det färre än 200 individer som rapporterats ha blivit sjuka (CFSPH, 2007; Norrby, 2011). I en studie av Fryer et al., (2011) där de på möss försöker framkalla TSE med hjälp av dessa olika stora doser av prioner, konstateras att det inte finns någon tillräckligt låg dos av prioner som, helt utan tvivel inte orsakar sjukdom hos det djur som intar smittämnet. För att vara helt säkra skulle man behöva använda sig av ett så

pass stort antal möss att det experimentet inte skulle vara genomförbart. I sin studie ser de dock ett samband mellan att ge en ökad dos av prioner med en ökad risk för sjukdom.

Detta stöds helt av en tidigare studie utförd av McLean & Bostock (2000) där man också tittat på möjligheten att det skulle finnas en dos prioner vid vilken sannolikheten för infektion skulle vara lika med noll. Det man dock kunnat konstatera i båda dessa studier var att inkubationstiden ökar linjärt med en logaritmisk minskning av priondosen och vid en ökning av dosen minskade inkubationstiden. I studien av McLean & Bostock (2000) tittade man även på skillnaden mellan ålder och kön på de 4278 möss som användes i försöket och såg att risken för sjukdom inte skiljdes åt för dessa grupper. Dock hade unga möss en i genomsnitt 7 dagars längre inkubationstid och honliga möss en nio dagar kortare inkubationstid. Den kortaste inkubationstiden som uppmättes var 150 dagar.

Histopatologi

BSE förstör hjärnvävnaden och ger denna ett tvättsvampsliknande utseende med anhopningar av protein och hålrum. Karaktäristiskt för sjukdomen är vakuolisering av neuropil, men även intraneuronal vakuolisering och hyperplasi och hypertrofi av astrocyter kan ses, men detta är inte specifikt för BSE utan kan även tyda på andra sjukdomar. Entydigt för sjukdomen är också att det trots dessa svåra förändringar i hjärnan inte finns några inflammatoriska celler närvarande (Belay, 2008).

I en studie utförd av Wells et al., (1998) där 30 nötkreatur infekterats med BSE vid fyra månaders ålder och sedan avlivats vid olika tidpunkter, visade individen som avlivades redan vid 26 månaders ålder inte några tydliga tecken på histopatologiska förändringar i hjärna och ryggmärg, vilket kan ses som ett tecken på den långa inkubationstid som sjukdomen har. En av de två nötkreatur som avlivades sex månader senare hade däremot börjat utveckla vakuolära förändringar i medulla oblongata, detta utan att ha börjat visa några kliniska symptom. Fyra månader senare avlivades ytterligare tre djur, varav en av dessa visade tidiga kliniska symptom och hade spongiösa förändringar i hjärnan som ansågs vara entydiga för BSE. De kontroller som avlivades vid samma tidpunkt visade inga tecken på histologiska förändringar. Denna studie stöds av Konold et al., (2004) som undersökte 78 nötkreatur som visade kliniska tecken på BSE. 59 av dessa fall kunde bekräftas genom histopatologi, medan de 20 kontrolldjur som användes inte visade några tecken på BSE vid samma undersökning.

Diagnos och bot

I dagsläget finns inga diagnostiska tester som kan utföras på det levande djuret, utan man kan endast se de kliniska symptomen om dessa har hunnit utvecklas (Konold et al., 2004). Det finns inga metoder för att kunna upptäcka mycket små mängder av prioner och heller inte tillräcklig information om hur tåliga prioner är ute i naturen (CFSPH, 2007). För att kunna ställa en säker diagnos måste prover tas post mortem, vilket på nöt innebär vävnadsprover från medulla oblongata (Gavier-Widén, D., föreläsning 2011). Diagnostisering sker sedan med hjälp av bland annat histopatologi MRI och immunohistokemi (Janka & Maldarelli, 2004). Det forskas idag mycket inom området och målet är att hitta säkra och mycket mer känsliga metoder för att tidigt kunna diagnostisera alla typer av TSE-infektioner. Den långa

patogenesen och prionernas komplicerade och ej helt utredda funktioner gör dock detta till en mycket svår uppgift (Priola & Vorberg, 2006).

DISKUSSION

Den långa inkubationstiden för BSE och dess i många fall diffusa symptom gör att en helt säker diagnos är mycket svår att ställa medan djuret fortfarande är i livet. Enligt Braun et al., (1998) bör man ha rubbningar i de tre kategorierna beteende, sensorik och rörelse för att kunna säkerställa diagnosen BSE. Detta betyder dock inte att djur med endast förändringar i en av dessa kategorier inte kan vara sjuka. I de studier som utfördes av Wells et al., (1998) och Konold et al., (2004) fanns det nötkreatur som inte hade alla dessa tre typer av förändringar, men som vid en histopatologisk undersökning ändå visade sig ha BSE. Framför allt i studien av Konold et al., (2004) blir det svårt att avgöra vilka beteenden som är onormala då man flyttat vuxna djur från sina respektive gårdar, vilket i sig kan skapa stress och onormala beteenden som annars inte skulle ha funnits, även hos de friska kontroldjuren. Ytterligare en nackdel med detta försök är att de djur som ansågs vara allt för sjuka för att flyttas inte fick ingå i studien, vilket kan ha gjort att man fick ett överskott av djur som hade mindre kliniska symptom.

Även om de kliniska symptomen i många fall är diffusa bör detta inte vara något större problem längre eftersom man på slakterier inom EU provtar högriskvävnader och på så sätt bör upptäcka ett sjukt djur även om det inte har uppvisat uppseendeväckande kliniska symptom. Denna åtgärd kan anses vara extra viktig eftersom Wells et al., (1998) i sitt försök där de tittade på utvecklingen av BSE tidsmässigt och histopatologiskt, kom fram till att histopatologiska förändringar kan ses redan innan kliniska symptom visas, vilket stärker hypotesen om att smittan sprids även under inkubationstiden. Tyvärr användes väldigt få djur i studien och endast 1-3 djur avlivades åt gången vid de olika tidpunkterna, vilket gör att det inte går att få någon statistisk signifikans, även om resultatet av studien var intressant.

Inkubationstiden kan sägas vara det absolut mest problematiska med BSE och vCJD. Under denna finns inga som helst tecken på sjukdom, men trots det kan smittan spridas till andra som i BSE-utbrottet i Europa eller via blodtransfusion hos människa (Llewelyn et al., 2004). Varken studien av Mclean et al., (2000) eller Fryer et al., (2011) hittar man en tillräckligt låg dos av prioner som med hundra procents säkerhet kan sägas inte framkallar sjukdom. Båda studierna bygger på en sammanställning av andra studier med olika musstammar (117 studier respektive 127 studier) vilket i sig kan anses vara problematiskt då de är helt utlämnade till vad andra har gjort i sina experiment. De måste anta att studierna är helt korrekt utförda och att de data som finns i respektive studie är korrekt redovisad. I många av dessa studier har dessutom olika musstammar använts, samtidigt som det konstateras att vissa av musstammarnas inkubationstider skiljer sig rejält från varandra. Båda studierna påpekar att för att kunna hitta den dos där man kan garantera frihet från sjukdom, krävs en sådan enorm mängd djur att försöket inte skulle vara möjligt att genomföra, det räcker inte med att en grupp på hundra djur inte blir sjuka. Trots de båda studiernas slutsats är frågan om infektionsdos inte med säkerhet besvarad.

Enligt den studie som utfördes av Llewelyn et al., (2004) där 48 personer fick motta prionsmittat blod blev endast en av dessa sjuka och totalt sett tror man att endast fyra personer har blivit smittade via blodtransfusion (Norrby, 2011). Dessa siffror kan tyckas är lite märkliga. Även om det är fastställt att blod är mycket mindre infektiöst än CNS-vävnad (Brown, 2007) så är det anmärkningsvärt att så få personer har blivit smittade via blodtransfusion, och man kan fråga sig hur de dragit slutsatsen att smittan kom just via denna väg. Är det inte möjligt att dessa fyra människor var köttätare och fick i sig prioner oralt, precis som i de andra fallen och att de mottagit donation av blod endast var en slump? Man skulle dessutom kunna anta att, då de mottog bloddonationer, redan hade någon form av sjukdom som gjort de mer mottagliga för en eventuell infektion av prioner.

Det skulle kunna antas att de flesta människor faktiskt inte har förutsättningarna för att bli smittade av BSE eftersom endast 214 människor insjuknat i världen, trots årtal av användning av kött och benmjöl i foder och 180 000 sjukdomsfall hos nöt (Norrby, 2011). Detta måste då bero på mer än att en person är metionin homozygot eller inte eftersom 35-40% av befolkningen beräknas vara detta (Belay 2008). Om alla dessa personer som äter nötkött skulle ha blivit sjuka skulle det ha orsakat en massdöd i Storbritannien, vilket hittills inte har skett. Det skulle möjligen kunna vara så att denna del av samhället fortfarande är under inkubation och att massdöd är vad vi har att vänta i framtiden, men denna teori kan inte anses vara speciellt trolig.

SLUTSATS

Om det verkligen är så att man kan äta BSE-smittat kött utan att bli sjuk kan bara framtiden utvisa, men den slutsats som kan dras med den information som finns i dagsläget är ja, det kan man. Det är nämligen helt omöjligt att så få människor skulle utveckla vCJD under 90- och 2000-talet om det vore så att alla som fick i sig prionsmittat kött verkligen blev sjuka. Rekommendationen är dock att inte utmana ödet i onödan eftersom prioner är ett långt ifrån helt utforskat område och det är helt omöjligt att på förhand säga vem som skulle bli sjuk och inte. Vissa människor har troligtvis en genetisk predisponering för att drabbas, men eftersom man inte vet vilka gener det handlar om och hur de samverkar för att sjukdomen ska utvecklas finns denna slutsats bara i teorin.

Visst skulle det kunna vara så att de hundratusentals, kanske till och med miljoner människor som blivit utsatta för prioner skulle ha blivit sjuka om dosen bara hade varit lite högre. Det måste nämligen antas att, även om inga vetenskapliga belägg hittats, så finns det en tillräckligt låg dos av smittoämnet då infektionen är lika med noll, framförallt om man inte är genetisk predisponerad för sjukdomen. Hur liten den dosen är kommer nog aldrig att besvaras på grund av de enorma resurser som ett sådant experiment skulle kräva. Dessutom, även om man hittar den rätta icke-infektiösa dosen på labbdjur så skulle det vara omöjligt att extrapolera och oetiskt att pröva på människa.

Att vara rädd för BSE i dagens samhälle måste anses vara mycket onödigt. I och med den kassering av riskorgan och provtagning av nötkreatur som utförs på slakterier är risken för en ny epidemi extremt liten. Det viktiga nu är att bibehålla dessa rutiner och inte glömma det utbrott som varit, framförallt i framtiden då dessa oerhört kostsamma metoder säkerligen kommer att utvärderas och ifrågasättas. Med den information som finns om smittoläget idag kombinerat med en påminnelse om att inte glömma det som hänt, så kan man dra slutsatsen att: nej, BSE är inte längre ett hot mot folkhälsan.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Belay, E. D. (2008). Transmissible spongiform encephalopathies. *Elsevier inc*, 358-364
- Braun, U., Pusterla, N., Schönmann, M. (1998). Bovine spongiform encephalopathy: diagnostic approach and clinical findings. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*, 20, 270-278
- Brown, P. (2007). Reflections on the risk of from blood product therapy. *Haemophilia*, 13, 33-40
- Fryer, H. R. & McLean, A. R. (2011). There is no safe dose of prions. *PLoS one*, 6 (8), 1-9
- Janka, J. & Maldarelli, F. (2004). Prion diseases: Update on mad cow disease, variant Creutzfeldt-Jakob disease, and the transmissible spongiform encephalopathies. *Current Infectious Disease Reports*, 6, 305-315
- Konold, T., Bone, G., Ryder, S., Hawkins, S. A. C., Courtin, F., Berthelin-Baker, C. (2004). Clinical findings in 78 suspected cases of bovine spongiform encephalopathy in Great Britain. *The Veterinary Record*, 155, 659-666
- Llewelyn, C. A., Hewitt, P. E., Knight, R. S. G., Amar, K., Cousens, S., Mackenzie, J., Will, R. G. (2004). Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *The Lancet*, 363, 417-421
- McLean, A. R. & Bostock, C. J. (2000). Scrapie infections initiated at varying doses: an analysis of 117 titration experiments. *Philosophical transactions of the royal society of London series B-Biological*, 355, 1043-1050
- Murdoch, B. M., Murdoch, G. K., Settles, M., McKay, S., Williams, J. L., Moore, S. S. (2011). Genome-wide scan identifies loci associated with classical BSE occurrence. *PLoS one*, 6 (11), 1-7
- Norrby, E. (2011). Prions and protein-folding diseases. *Journal of Internal Medicine*, 270, 1-14
- Priola, S. A. & Vorberg, I. (2006). Molecular Aspects of Disease Pathogenesis in the Transmissible Spongiform Encephalopathies. *Molecular biotechnology*, 33, 71-88

- Thomzig, A., Kratzel, C., Lenz, G., Krüger, D., Beekes, M. (2003). Widespread PrP^{Sc} accumulation in muscles of hamsters orally infected with scrapie. *EMBO reports*, 4 (5), 530-533
- Tobler, I., Gaus, S. E., Deboer, T., Achermann, P., Fischer, M., Rulicke, T., Moser, M., Oesch, B., McBride, P. A., Manson, J. C. (1996). Altered circadian activity rhythms and sleep in mice devoid of prion protein. *Nature*, 380, 639-642
- Wells, G. A. H., Hawkins, S. A. C., Green, R. B., Austin, A. R., Dexter, I., Spencer, Y. I., Chaplin, M. J., Stack, M. J., Dawson, M. (1998). Preliminary observations on the pathogenesis of experimental bovine spongiform encephalopathy (BSE): an update. *The Veterinary Record*, 142, 103-106.
- Will, R. G., Ironside, J. W., Zeidler, M., Cousens, S. N., Estibeiro, K., Alperovitch, A., Poser, S., Pocchiari, M., Hofman, A., Smith, P. G. (1996). A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *The Lancet*, 347, 921-925
- The Center for Food Security & public health., Institute for international cooperation in animal biologics., oie. Bovine Spongiform Encephalopathy. [online] (2007-08-24) Tillgänglig: (2012-03-01) http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/bovine_spongiform_encephalopathy.pdf