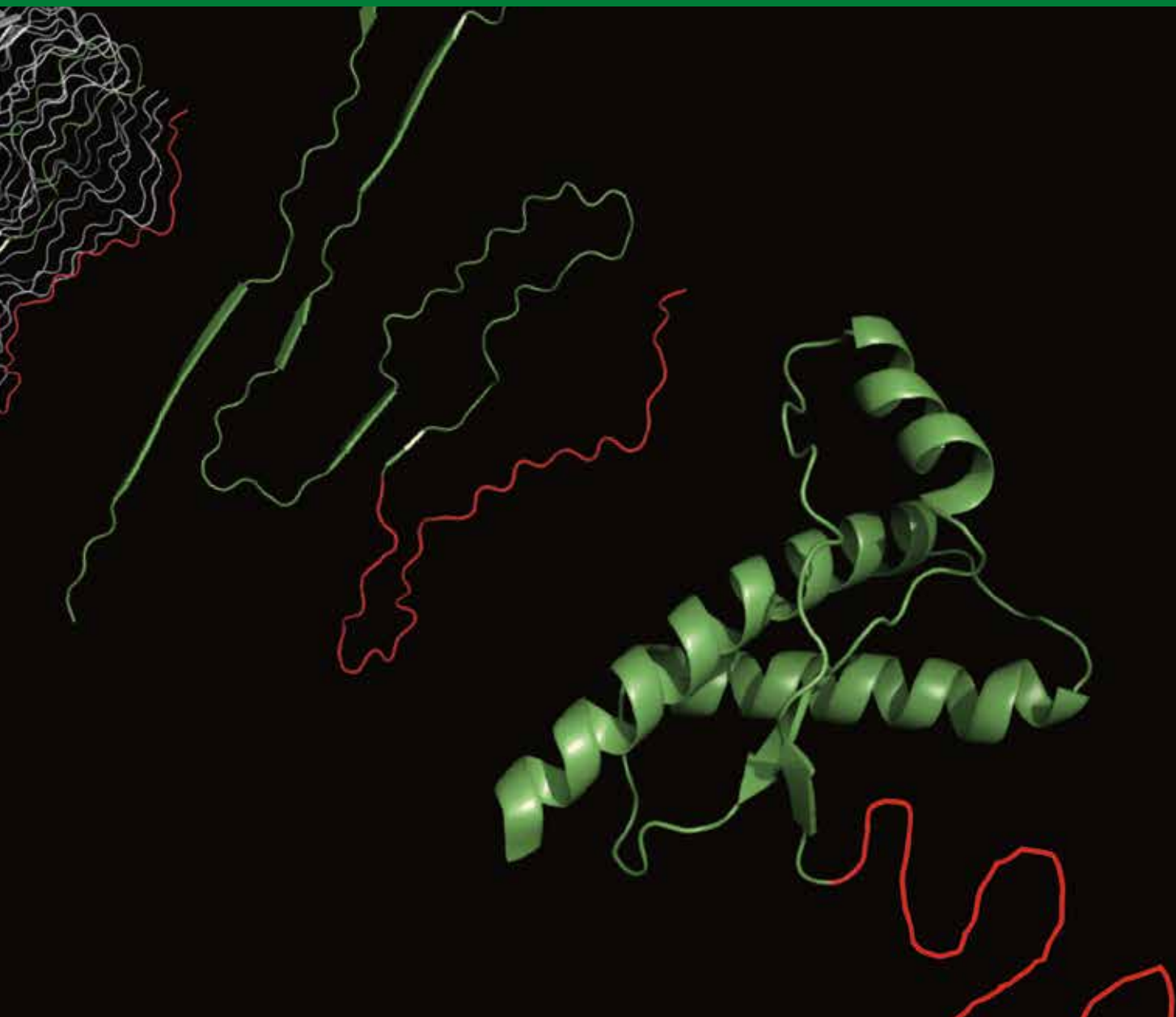


Galna ko-sjukan

Köttmjöl och kannibalism



KUNGL. SKOGS- OCH LANTBRUKSAKADEMIENS
TIDSKRIFT

Nummer 3 • 2020
Årgång 159

Omslagsbilden

Prionproteinet (PrP) i sin rättveckade form, PrP^C, där den ostrukturerade delen är färgad i rött och den strukturerade helixrika delen är färgad i grönt. En strukturomvandling sker till felveckad form (PrP^{Sc}) där hela helixdomänen sträckts ut till ett sammanhängande betaflak och packats mot flera kopior av PrP (grått) som bygger samman en fibrill. Färgkod på den främsta molekylens visar var i strukturen som omvandlingen skett. Se avsnittet *Prioner – smittsamma proteiner*, sid 11 ff.

Ansvarig utgivare Eva Pettersson, akademiens sekreterare och vd

Redaktör Marianne Elvander

Grafisk form Ylva Nordin

Omslagsillustration Forskargrupp i Linköping

Tryckeri Gävle Offset, Gävle

Tryckår/månad 2020/07

Upplaga 1500 ex.

ISSN 0023-5350

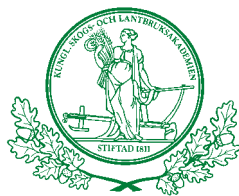
ISBN 978-91-88567-41-3 (tryck) 978-91-88567-42-0 (pdf)

Samtliga av de senaste årens utgivna nummer finns tillgängliga som nedladdningsbara filer på akademiens hemsida www.ksla.se.



Galna ko-sjukan

Köttmjöl och kannibalism



KUNGL. SKOGS- OCH LANTBRUKSAKADEMIEN

Innehåll

Förord	5
Introduktion	7
Nyheter, katter, elefanter och kadaver Erik Fichtelius	9
Prioner – smittsamma proteiner Per Hammarström och Sofie Nyström	11
Prionsjukdomar hos människa Krister Kristensson	16
Prionsjukdomar hos djur Marianne Elvander	21
Olika varianter av TSE-sjukdomar hos djur – hur sjukdomsövervakning bidrar till förståelse Maria Nöremark	31
Kött- och benmjöl i BSE-krisens epicentrum Stig Widell	37
BSE-krisen 1996–2001 och om hur Europeiska unionens TSE-lagstiftning kom till Kajsa Hakulin	43
Slutord	47
Viktiga årtal och händelser för prionsjukdomar hos djur	48
Ordlista	50
Referenser – vidareläsning	52

Förord

Att det kollektiva minnet i samhället är kort när det gäller kriser och sjukdomsutbrott blev extra tydligt våren 2020 då Coronaviruset, sars-cov-2, lamslog stora delar av världen och sjukhusen gick på sina knän. I Sverige saknade sjukvården till en början beredskap att ta emot den anstormning av patienter som behövde intensivvård och våra beredskapslager var sedan länge nedmonterade och tömda.

Historiskt sett har det efter varje stort medialt pådrag vid händelse av smittsam sjukdom blivit märkbart tyst i press och sociala medier. Samtiden har alltför snabbt glömt bort vad vi borde kommit ihåg – att det alltid finns risk för nya sjukdomsutbrott!

Vi har sett det både vid fågelinfluensan H5N1 år 2006, pandemiska influensan H1N1/09 ("svininfluensan") år 2009 och inte minst vid galna ko-sjukan, BSE, på 1990-talet. När allt är över och samhället återhämtat sig är det svårt för expertmyndigheterna att motivera att sjukdomsövervakning, förebyggande åtgärder, beredskap och beredskapsförråd måste få kosta pengar. Det är det goda hälsoläget paradox, vilket ses som ett problem för dem som verkar både inom human- och veterinärmedicin.

Elever vid Medie- och kommunikationsvetenskap (MKV) vid Lunds universitet gav i en C-uppsats 2003 följande kommentar över galna ko-sjukeskrisen: *"Det råder överlag ett lugn, sjukdomen har dragit förbi. Vi tycker det är intressant att en så stor händelse som galna ko-sjukan kan glömmas bort så fort men kanske beror det på att alla människor har en önskan att få leva sina liv i harmoni och att man då gärna vill glömma obehagliga händelser och gå vidare. Detta är en syn på livet som vi generellt tror kan kopplas till en kris återhämtningsfas."*

I detta nummer av KSLAT hoppas vi att på ett övergripande och samtidigt djuplodande sätt kunna förmedla händelser, kunskaper och erfarenheter från de år då galna ko-sjukan, BSE, härjade och var en källa till stor oro och rädsla hos många människor. Den ledde inte minst till politiska och handelsekonomiska förvecklingar.

Vårt mål är att kunskaper och erfarenheter som då vanns ska leva kvar och kunna förmedlas till kommande generationer.

Skriften är framtagen i samarbete mellan experter, akademiledamöter och KSLA:s enhet för Bibliotek, arkiv och historiska projekt (BAHP). Den är ett resultat av en pågående dialog kring hur man bäst kan föra ut historisk kunskap i ett modernt sammanhang. Allt för att motverka att den kollektiva glömskan tar över och gör att ödesdigra misstag återupprepas.

Eva Pettersson

Kungl. Skogs- och Lantbruksakademiens
sekreterare och vd

Ulrich Lange

Ordförande i nämnden för Bibliotek, arkiv
och historiska projekt (BAHP)

Galna ko-larm i Halland

Styrelsen för SVE, SVEA och SVEB, Svenska Veterinärernas Samfund, har beslutat att utreda om det finns någon risk för spridning av smittämnet till andra delar av landet. Detta beslut togs på ett möte i Stockholm den 24 februari 2001.



Dagens Nyheters framsida lördag 24 februari 2001.

LÖRDAG Galna ko-sjukan kan tvinga fram test

En omfattande utredning pågår i Halland för att fastställa om det finns någon risk för spridning av smittämnet till andra delar av landet. Detta beslut togs på ett möte i Stockholm den 24 februari 2001.



Döda fåglar i Västervik hade inte influensa

En omfattande utredning pågår i Halland för att fastställa om det finns någon risk för spridning av smittämnet till andra delar av landet. Detta beslut togs på ett möte i Stockholm den 24 februari 2001.

Dagens Nyheters framsida och inläga lördag 4 mars 2006.

"Ingen ökad risk att äta svenskt kött" Korna tvingades bli kannibaler

Jordbruksministern tonar ned faran med galna ko-sjukan.

Jordbruksministern tonar ned faran med galna ko-sjukan. En omfattande utredning pågår i Halland för att fastställa om det finns någon risk för spridning av smittämnet till andra delar av landet. Detta beslut togs på ett möte i Stockholm den 24 februari 2001.



KORNA TINGADES BLI KANNIBALER

En omfattande utredning pågår i Halland för att fastställa om det finns någon risk för spridning av smittämnet till andra delar av landet. Detta beslut togs på ett möte i Stockholm den 24 februari 2001.

En omfattande utredning pågår i Halland för att fastställa om det finns någon risk för spridning av smittämnet till andra delar av landet. Detta beslut togs på ett möte i Stockholm den 24 februari 2001.

Drabbad bonde hävdar att korna inte fått kadavermjööl

En omfattande utredning pågår i Halland för att fastställa om det finns någon risk för spridning av smittämnet till andra delar av landet. Detta beslut togs på ett möte i Stockholm den 24 februari 2001.

Drabbad bonde hävdar att korna inte fått kadavermjööl

En omfattande utredning pågår i Halland för att fastställa om det finns någon risk för spridning av smittämnet till andra delar av landet. Detta beslut togs på ett möte i Stockholm den 24 februari 2001.

Drabbad bonde hävdar att korna inte fått kadavermjööl

En omfattande utredning pågår i Halland för att fastställa om det finns någon risk för spridning av smittämnet till andra delar av landet. Detta beslut togs på ett möte i Stockholm den 24 februari 2001.

Drabbad bonde hävdar att korna inte fått kadavermjööl

En omfattande utredning pågår i Halland för att fastställa om det finns någon risk för spridning av smittämnet till andra delar av landet. Detta beslut togs på ett möte i Stockholm den 24 februari 2001.

Drabbad bonde hävdar att korna inte fått kadavermjööl

En omfattande utredning pågår i Halland för att fastställa om det finns någon risk för spridning av smittämnet till andra delar av landet. Detta beslut togs på ett möte i Stockholm den 24 februari 2001.

Hämtade ur Kgl. Bibliotekets databas.

Introduktion

Transmissibla spongiforma encefalopatier, TSE, är ett samlingsnamn för de överförbara tvättsvampslänkande hjärnsjukdomar som drabbar både djur och människor. Gemensamt är att de orsakas av ett icke nedbrytbart protein, prion, som ansamlas i hjärnvävnaden och där ger upphov till obotliga skador som alltid leder till döden.

Skrämmande bilder från Storbritannien av livrädda kor som snubblade, gick omkull och verkade ha tappat all kroppskontroll kablades ut över världen efter att sjukdomen påvisats 1986. Korna hade drabbats av en helt ny sjukdom som kom att kallas "galna ko-sjukan".

Tio år senare skulle det visa sig att de unga människor som insjuknade och dog av en variant av den likaså obotliga hjärnsjukdomen Creutzfeldt-Jakobs, hade smittats genom att äta köttprodukter från just dessa "galna kor". Forskningen kunde visa att det var samma slags felveckade protein som orsakat hjärnförändringarna. En världsomspännande kris var ett faktum med konsumentoro och handelsblockader som följd.

Det är idag över 30 år sedan radio, tidningar och TV hade en intensiv bevakning och långa berättelser om galna kor i Storbritannien, som var det land där sjukdomen först uppträdde. Den kom att allmänt kallas galna ko-sjukan (*Mad Cow Disease*) men har även ett vetenskapligt namn, Bovin spongiform encefalopati, BSE. Efter ett intensivt spårningsarbete fann veterinärmedicinska epidemiologer att smittämnet, prioner, fanns i det kött- och benmjöl som användes som proteinkälla till främst mjölkkor. Vad som var den ursprungliga källan till smittan diskuteras fortfarande. Men oavsett källa så skedde en cirkulation och ökad ansamling av prioner när kor med BSE gick in i foderkedjan och blev till mat åt andra kor, en form av kannibalism. Tilläggas bör att under 1900-talet fram till BSE-krisen ingick det förutom slaktavfall från friska djur även sjuka och självdöda djur i proteinfodret. I Sverige hade den hanteringen upphört 1986 efter att Erik Fichtelius uppmärksammat att allehanda döda djur hamnade i köttkvarnarna och sedermera blev till djurfoder.

Fallen av BSE i Storbritannien utlöste i början av 1990-talet ett handelsstopp för levande nötboskap och nötkött till länder inom EU, och det fanns även en stor oro för vilka hälsorisker BSE kunde innebära för människor. Handelsstoppet kom senare att omfatta en rad produkter, alltifrån gelatin till tjurspermier, och Storbritannien hävdade med emfas att detta var ett övergrepp från EU:s sida. Myndigheter och

politiker i Storbritannien gjorde allt för att lugna folk och det finns en klassisk bild från maj 1990 där jordbruksminister John Selwyn Gummer inför fotografer och journalister matar sin lilla dotter med en hamburgare för att visa att "*English beef is safe*". Ett uttalande han fick ta tillbaka sex år senare då det visade sig att köttprodukter som innehöll nerv- eller hjärnvävnad från kor med BSE kunde överföra smittan till människa. De som drabbades av den dödliga variant Creutzfeldt-Jakobs sjukdom, vCJD, var unga personer med en medelålder på ca 27 år.

Från det att medlemsländerna i EU benhårt hade trott att detta endast var ett brittiskt problem blev det alltmer uppenbart att sjukdomen genom handel med levande djur, livsmedel och kött- och benmjöl drabbat de flesta av EU:s medlemsländer. Men också länder utanför EU, som Japan, Kanada och USA, var drabbade.

Sjukdomen gick från att vara en medicinsk angelägenhet till att bli en storpolitisk fråga där både bristande konsumentförtroende och hätska handelsblockader blev delar av en intensiv internationell debatt. Svenska regeringen hade sina strategier samlade i vad som kom att kallas "PÄRMEN" och som enligt dåvarande jordbruksminister Margareta Winberg alltid bars med till alla sammanträden och på alla internationella möten. Den var ett signum för högsta beredskap och innehöll vad regeringen skulle göra i den händelse fall hittades i Sverige.

I början på 2000-talet infördes ny diagnostik, så kallade snabbtest, där en bit hjärnvävnad tagen från skallbasen på döda, avlivade eller slaktade kor analyserades för att upptäcka förekomst av prioner. Primärt infördes provtagning på ett stort antal självdöda och avlivade djur för att få en bättre bild av epidemins omfattning, men i ett senare skede kom provtagning att ske även i samband med slakt. Det var ett svar på konsumenternas oro och önskan om en försäkran att de slaktade djuren inte hade BSE (även om testen inte gav den garantin då smittämnet endast kan påvisas i ett sent stadium av sjukdomen).

Som med alla känsliga test förekom enstaka falskt positiva prov, vilka behövde bekräftas med ytterligare tester och mikroskopi av hjärnvävnad. Det slutliga svaret dröjde då ett par dagar, och vi som var med 2001 kommer aldrig att glömma den oerhörda uppståndelse som det första svenska misstänkt positiva snabbtestet åstadkom. Det var fullt pådrag i TV, radio och tidningar. Reportrarna smög till och med utanför den laboratoriebyggnad på Statens veterinärmedicinska anstalt, SVA, där provet analyserades, och djurägarens gård belägrades av journalister.

Men då vi 2006 verkligen fick ett svenskt BSE-fall – inte av den klassiska benmjölsorsakade typen utan av en nyfunnen spontan variant, H-formen – drucknade nyheten nästan i det mediala pådrag som fågelinfluensan H5N1 just då orsakade.

I ett flertal länder som Holland, Frankrike och Tyskland föll efterfrågan på nötkött drastiskt under 1990-talet och näringen, men även regeringarna, var djupt oroade över utvecklingen. EU beslöt, för att få en vetenskaplig uppfattning om storleken på olika länders BSE-problem, att klassificera länderna efter vilken potentiell risk de löpte att ha sjukdomen bland sin nötboskap, en så kallad geografisk BSE-risk (GBR). Risken för att BSE förekom i Sverige bedömdes som ”osannolik, men kan inte uteslutas” vilket var den näst bästa nivån, mycket tack vare att vårt kadaverförbud infördes redan 1986, och Sverige har idag en negligierbar risk enligt internationella djurhälsoorganet OIE.

Ett omfattande arbete påbörjades också av EU-kommissionen i slutet av 1990-talet för att ta fram en lagstiftning med syfte att förhindra spridning av BSE och skydda konsumenter. Den kom att reglera

testning av djur vid slakt, vilka analysmetoder som fick användas, hur slaktmaterial skulle omhändertas, vilka råvaror som fick användas till vilka produkter, vad som aldrig fick komma ut i konsumentledet och – strängast av allt – hur BSE-infekterat material skulle steriliseras för att sedan förbrännas i 800 grader Celsius och endast användas till vägutfyllnad och liknande.

Som en del i EU:s hantering av konsumentoron kring BSE-krisen samt en samtida dioxinskandal (dioxin hade hittats i foder till livsmedelsproducerande djur och det fanns risk att det skulle drabba människor), bildades år 2002 den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, EFSA, för att ge en oberoende vetenskaplig rådgivning om möjliga risker i livsmedelsindustrin.

Efter att en omfattande TSE-lagstiftning hade införts i hela EU, med samma stränga krav på icke EU-länder som handlade med EU, samt en rigorös foder- och livsmedelskontroll, avklingade fallen av galna kor ned till nivåer som inte längre orsakade tidningsrubriker och sjukdomen har idag i princip fallit i glömska. Icke desto mindre så finns TSE-sjukdomar kvar, även om de räknas som mer sällsynta. De måste även fortsättningsvis hanteras rätt så att en ny kris inte uppstår på grund av glömda erfarenheter och/eller ren okunskap.

TSE-familjen omfattar även en rad andra sjukdomar hos människor och djur. Det är fascinerande att följa hur de har upptäckts, diagnostiserats och experimentellt kommit att samlas inom samma typ av sjukdomskomplex. Men det pågår fortfarande mycket forskning för att förstå de underliggande mekanismerna i sjukdomsförloppet.

Men hur började allt och vad hände egentligen?

I detta nummer av KSLAT önskar vi förmedla till både samtiden och eftervärlden vår samlade bild av vad som hände under BSE-krisen, vad utfodring med kött- och benmjöl spelade för roll, hur de humana TSE-sjukdomarna fick nytt fokus och bidrog till viktig forskning kring prionsjukdomarna, och till sist hur läget ser ut idag.

Vi önskar er lärorik läsning!

Marianne Elvander

Nyheter, katter, elefanter och kadaver

Erik Fichtelius

Fil.dr h.c., författare och journalist, tidigare bl a Konsumentekoreporter, Ekochef, Aktuellreporter och vd för Utbildningsradion. Två gånger vinnare av Stora journalistpriset och gästprofessor i journalistik vid Stockholms universitet.

Vad är en nyhet? Det är en fråga jag slitit med under mer än 50 år som nyhetsreporter. Jag har fortfarande inget färdigt svar. Det finns ingen gemensam, vetenskaplig definition av detta märkliga begrepp. Nyheter kan inte definieras akademiskt. Ändå lever vi i ett dagligt nyhetsflöde. Det närmaste jag kan komma ett svar på gåtan är att en erfaren nyhetsredaktör känner i magen när det är en häftig nyhet. Och publiken, allmänheten, har samma förmåga att känna igen en nyhet när de möter den. Det känns i magen på dem också.

Ibland så mycket att lyssnaren kräks i rent bokstavig mening. Det gjorde hundratals radiolyssnare på morgonen tisdagen den 3 december 1985. Platschefen på kadaverkvarnen i Stenstorp på Skaraslätten guidade runt en förfärad reporter. Det slamrade och bullrade i radion, och man kunde nästan känna lukten av de ruttnande och stinkande djurkadaver som försvann ned i den väldiga krossen. Här tillverkades köttmjöl och foderfett som skulle blandas i djurfoder till nötkreatur, grisar och hästar, men som också skulle bli råvara till svensk hund- och kattmat. Ingredienserna var självdöda och ruttnande kadaver från lantbruket, liksom bortsorterat slakteriavfall som inflammerade juver, cancerbölder och hjärnsubstans. Allt toppat med döda hundar och katter från olika djursjukhus och en och annan död cirkuselefant. Det här var det vi dagligen gav våra älskade husdjur. Det här var det vi lurade i idisslande kor och hungriga hästar.

Det uppstod nästan en revolutionär situation. Ekot var nerringt av upprörda lyssnare som kräktes i telefon. En fattigpensionär undrade vad hon själv stoppat i sig när hon inte haft råd med annat än

kattmat. Kadaverkvarnens ägare, Slakteriförbundet, förnekade att det Ekot berättat om över huvud taget ägde rum. Andra ursäktade sig med att det rent fysiologiskt inte är någon skillnad på en död hund och en död häst. Allt hettades ju upp, så farligt kunde det inte vara.

Jordbruksministern förstod allvaret den där morgonen. Han vände bilen på väg ut mot Arlanda, åkte tillbaka till Regeringskansliet och kallade till krismöte. På rekordtid fick Sverige en ny lagstiftning som förbjöd kadaverhanteringen. Lantmännen reagerade lika snabbt och stoppade tillsatsen av kadavermjöl i fodret samma dag. Men några vetenskapliga belägg för fodrets farlighet fanns inte. Inte då. Nu handlade det mest om att det var äckligt, och att det var etiskt tveksamt att låta de egna hundarna och katterna äta upp sina artfränder. Nyheter är inte vetenskapliga.

Lantbrukskonsulent Anders Larsson i Uppsala kunde känna sig nöjd. I flera år hade han förgäves försökt varna för kadaverfodret. Illaluktande mjölk, sjuka nötkreatur och härsket foder. Inblandningen av foderfett och köttmjöl i djurfodret var inte bra, hävdade Anders Larsson, som mötte hårt motstånd från lantbrukskooperationen. De ville inte ens låta undersöka saken, och försökte istället stoppa och bli av med Anders Larsson.

Ekot hade fått kontakt med Anders Larsson i Uppsala när vi började undersöka våra egna misstankar om vad som fanns i kattmaten. Min egen katt Bits hade blivit sjuk och slickat av allt hår på svansen. Veterinären hade sagt att det antagligen var "nå't skit med maten", men att ingen kunnat dokumentera detta. Hans rekommendation var att vi skulle koka torsk och gröt själva till katten. Men var

det rimligt att den snabbväxande vinstgeneratorm industritillverkad hund- och kattmat skulle vara så dålig? Det blev ett fall för Konsumentekot där jag då var chef.

Anders Larsson gav oss kartonger med dokument och information till vår reporter Per Gulbrandsen. Det gav ingången till hela historien, ledtrådar om var vi skulle börja leta och vilka platser vi skulle besöka. Till exempel den undangömda ”konverteringsanläggningen” i Stenstorp med en pratglad platschef.

Det som gjorde det hela till en stor, känslösam nyhet var just inblandningen av döda hundar och katter. Möjligtvis också den cirkuselefant som varit svår att göra sig av med. Men hur farlig hanteringen var skulle ingen riktigt förstå förrän galna ko-sjukan bröt ut i Storbritannien med efterföljande köttmjöls-

förbud. Då hade Sverige glädje av sitt ovetenskapliga förbud mot kadaverfodret. Under viss svårighet hade Sverige lyckats lotsa kadaverförbudet genom medlemskapsförhandlingarna med EU, mot löften om att Sverige vetenskapligt skulle motivera förbudet efter några år. När det var upp till bevis drabbades hela Europa av galna ko-sjukan, och kopplingen till kadaver stod klar. Sverige klarade sig undan den katastrof som drabbade så många andra länder.

Hade inte min katt Bits slickat av sig håret på svansen, och hade inte Anders Larsson samlat lådor med dokument skulle Sverige varit ett fattigare land. Kadaverförbudet 1985 kostade säkert det svenska folkhushållet flera hundra miljoner kronor. Men att Sverige slapp galna ko-sjukan ger flera miljarder på plussidan. Bits är värd sin vikt i guld, många gånger om.



Att Sverige slapp galna ko-sjukan ger flera miljarder på plussidan förutom glädjen att se friska kor. Foto: Ylva Nordin.

Prioner – smittsamma proteiner

Per Hammarström

PhD, docent i biokemi, professor i proteinkemi vid Linköpings universitet. Forskar förutom på prioner även på de proteinförändringar som ses vid Alzheimers sjukdom och Skellefteåsjukan. Tilldelades The Svedberg-priset 2009, Tage Erlanders pris 2011 och Göran Gustafsson-priset i kemi 2014 för forskning inom proteinaggregering.

Sofie Nyström

PhD, docent och universitetslektor i proteinkemi vid Linköpings universitet. Forskar om prionstrukturer och amyloidstrukturer i människor och djur. Har mångårig erfarenhet från nationella och internationella forskningsprojekt för utveckling av nya innovativa mätmetoder inom prionfältet.

Prioner är ett smittämne som enbart består av proteinmolekyler. De byggs upp av kroppsegna proteiner av prionproteinet PrP^C, som finns i många olika celltyper hos alla däggdjur, med högst koncentration i nervceller i hjärnan. Prionsjukdomar uppstår då PrP^C veckas fel och klumpas ihop till fibertrådar, så kallade amyloidfibriller. Fibrillerna katalyserar omvandling av friskt PrP^C (där C står för den cellulära, rättveckade formen) till sjukt PrP^{Sc} (där Sc står för scrapie) som var den första prionsjukdom som kartlades. Fibrillerna fragmenterar och bildar nya prioner som replikeras vidare i en kaskad av strukturomvandlingar.

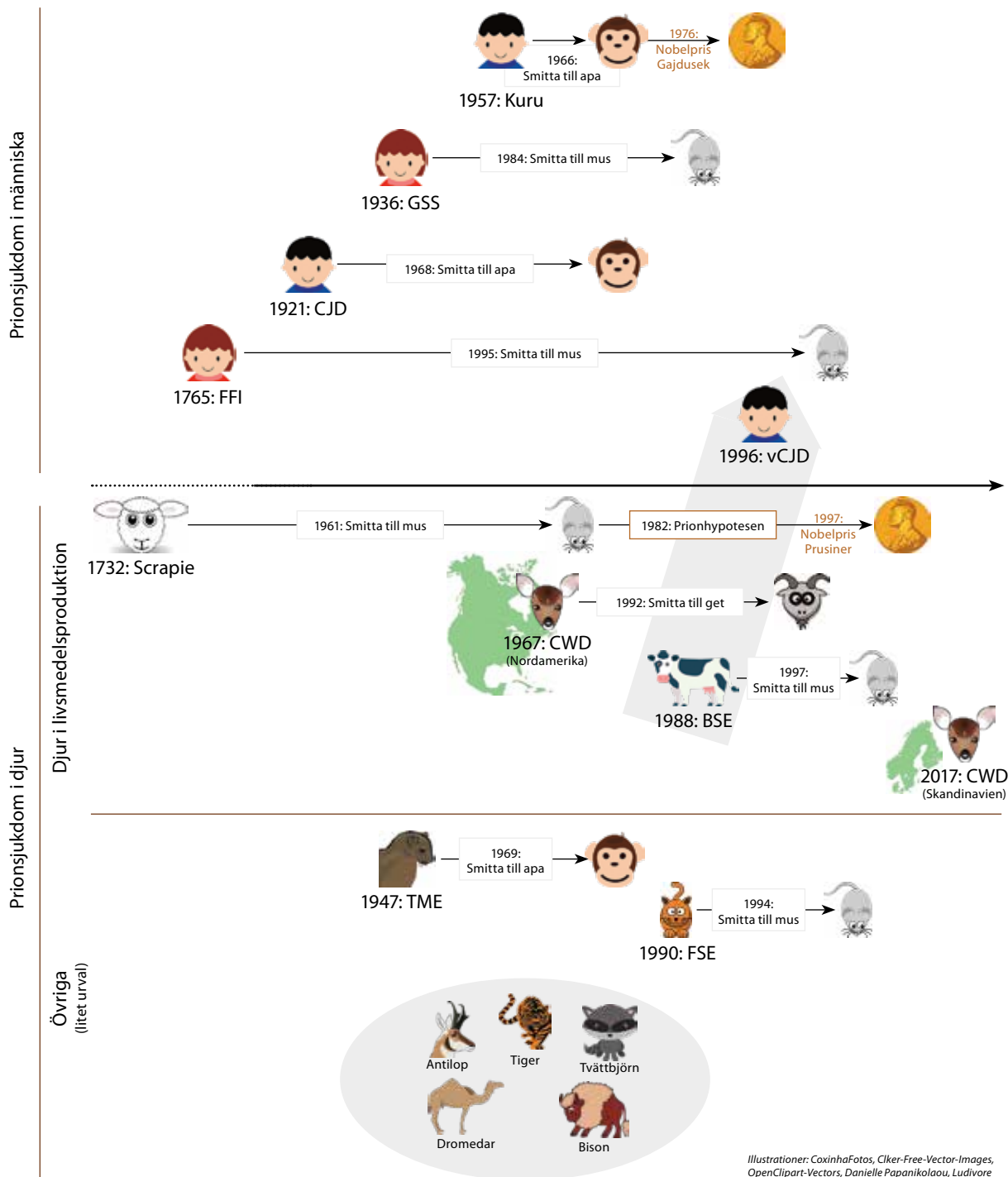
Prioner är motståndskraftiga mot nedbrytning och kan överföras mellan djur och mellan människor. Nya prionsjukdomar uppstår via förändringar i strukturen hos prioner och ger upphov till prionstammar. Dessa har mycket stor betydelse för sjukdomsförlopp och smittsamhet. Mycket forskning behövs ännu för att förstå och förhindra prionsjukdomar hos människor och djur.

Djurarter och varianter av prioner – prionstammar

När prionsjukdomar började dyka upp i forskningslitteraturen trodde man att det var ett virus som behövde extremt lång tid på sig från smittillfället till dess sjukdomen utbröt, den så kallade inkubationstiden. Medan magsjukesvirus eller influensavirus behöver några timmar till några dagar för att göra en nysmittad individ sjuk, så behövde detta nya smittämne år, och ibland decennier innan sjukdomen bröt ut. Därför kallades det till en början *slow virus* – långsamt virus. Även om vi idag vet att prionsjukdomar orsakas av proteiner och inte av virus, lever många begrepp från virusforskningen kvar. Ett av dessa begrepp är stam (från engelska *strain*). På samma sätt som olika stammar av samma virus kan uppföra sig på olika sätt när det gäller smittsamhet, sjukdomsförlopp och annat, uppvisar olika varianter av prioner samma typ av skillnader.

Gemensamt för virusstammar och prionstammar är att de uppvisar samma specifika egenskaper även när smittan överförs mellan olika individer och till och med mellan olika djurarter. Årtionden av forskning kring prioner visar entydigt att samma djurart kan bära på flera olika varianter av prioner där en är smittsam medan den andra inte är det. Vissa smittor bara inom samma art medan andra kan smitta mellan arter. Ofta har detta visats först genom naturliga fall av sjukdom och sedan bekräftats med kontrollerade laboratorieexperiment.

Antalet djurarter som konstaterats lida av prionsjukdomar har ökat markant under åren och idag är över 50 olika arter av allehanda däggdjur kända, till exempel hjortdjur (CWD), mink (TME) och huskatt (FSE). Den senaste gruppen av djur man funnit med konstaterad prionsjukdom är dromedarer (CPD) (figur 1).



Figur 1. Schematisk bild av tidsaxel och hur överföringsförsök mellan olika djurslag ledde fram till kunskapen om prioner. Exempel på drabbade djurarter oberoende av tidsaxeln ses i den nedersta, gråmarkerade delen.

Molekylär struktur och sammansättning

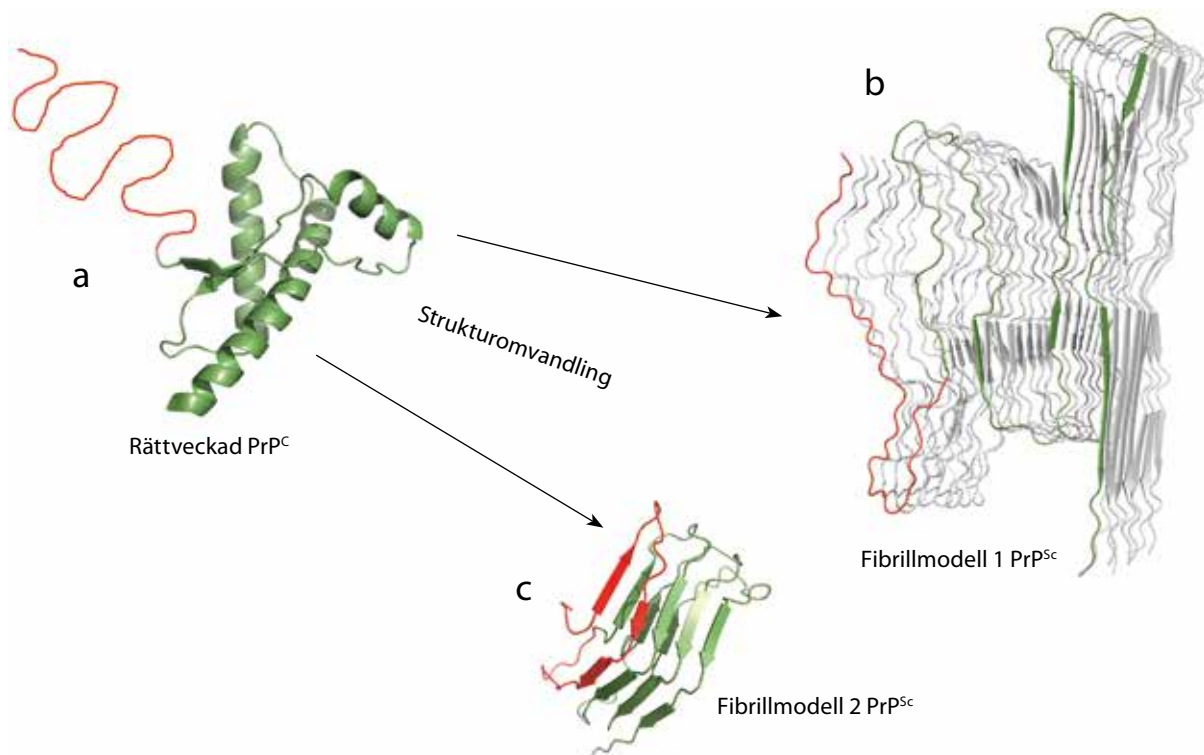
En väldigt viktig skillnad mellan prioner och andra smittämnen är att prioner helt saknar DNA som arvsmassa. Prioner byggs upp enbart av det prionprotein som produceras av värdjuret. Olika prionstammar i en och samma art består således av exakt samma typ av prionprotein. Prionproteinet PrP^C är ett ganska ovanligt protein eftersom det har två olika domäner, eller delar, med helt olika struktur. En domän är veckad till en spiralrik struktur bestående av tre så kallade helixar och ett litet betaflak, och en domän är oordnad. Ungefär hälften av aminosyra-sekvensen ingår i respektive domän (figur 2 a).

PrP^C är ett kroppseget protein som produceras i flera organ i kroppen men främst i centrala nervsystemet. PrP^C finns i störst mängd vid synapser, det vill säga i kontaktytan mellan nervceller. När det kroppsegna normala PrP^C ändrar sin struktur och omvandlas till den sjuka formen PrP^{Sc} omvandlas hela den veckade helixrika domänen till en sam-

manhängande betaflakstruktur. Den bildar en beta-båge och packar sina betasträngar mellan olika PrP^{Sc}-sekvenser och bildar via många tusen PrP^{Sc}-molekyler en fibrillstruktur som ser ut som en fibertråd i elektronmikroskop (figur 2 b).

Strukturen hos det rättveckade PrP^C är välkänd och väldefinierad för den strukturerade domänen. Strukturen hos PrP^{Sc}-fibrillen är inte känd i detalj, men flera modeller har tagits fram (figur 2 b-c).

Då prioner bildar olika stammar/varianter och strukturen hos prionen bestämmer sjukdomsförloppet är det känt att prioner har variabel struktur som är intimt förknippad med dess sjukdomsaktivitet och dess förmåga att sprida smitta. Omvandlingen från rättveckat PrP^C till felveckad prionstruktur PrP^{Sc} kräver en direkt interaktion mellan rätt- och felveckat PrP och är beroende av prionstammen, alltså strukturen hos PrP^{Sc}.



Figur 2: a) Prionproteinet (PrP) i sin rättveckade form, PrP^C, där den ostrukturerade delen är färgad i rött och den strukturerade helixrika delen är färgad i grönt.

b) En strukturumvandling sker till felveckad form (PrP^{Sc}) där hela helixdomänen sträcks ut till ett sammanhängande betaflak och packas mot flera kopior av PrP (grått) som bygger samman en fibrill. Färgkod (från a) på den främsta molekylen visar var i strukturen som omvandlingen skett.

c) En alternativ modell av en molekyl av felveckat PrP^{Sc} där kärnan i fibrillen ses med samma färgkod som i a.

Sjukdomsmekanism

Men hur uppstår prionsjukdomar? Biologiska makromolekyler är ett samlingsnamn för stora molekyler av nukleinsyror, kolhydrater, fetter och proteiner. Av dessa livets molekyler är proteinmolekyler varje cells viktigaste beståndsdelar och livets arbetshästar. Dessa molekyler bygger, styr och reglerar alla livsprocesser. För att utföra alla dessa fantastiska arbetsuppgifter veckar proteinerna ihop sig till en för uppgiften funktionell form.

Men proteinveckningen kan misslyckas och proteiner ändrar form och fastnar i felveckade former. Detta gäller för såväl de prionsjukdomar som ses hos djur, som de som ses hos människa. I dag vet vi att humana prionsjukdomar har tre möjliga utgångspunkter:

- 1) spontant (sannolikt slumpartat),
- 2) via smitta från andra människor som i Kuru, från smittade djur, som vid galna ko-sjukan, eller via transplantationer, och
- 3) de kan vara ärftliga.

Just att prionsjukdomar kan vara ärftliga har hjälpt till att förklara mekanismen för hur sjukdomen uppstår. Via dessa ovanliga fall identifierades genen för det kroppsegna proteinet kallat prionproteinet PrP^C. Enstaka mutationer i genen för PrP där en aminosyra byts ut mot en annan kan ge upphov till en dominant form av prionsjukdom, till exempel familjär Creutzfeldt-Jakobs sjukdom, *Fatal Familial Insomnia* (FFI) och Gerstmann-Sträussler-Scheinkers sjukdom (GSS) (figur 1). Man tror att dessa mutationer förenklar felveckning av PrP^C som initierar en spontan tillverkning av prioner.

Det PrP^C som produceras i våra celler omveckas till PrP^{Sc} som återfinns i prioner. PrP^{Sc} replikerar strukturomvandling av prionproteinets via en dominoeffekt. Prioner är smittsamma och sprids inom en individ på grund av att de felveckade sjuka prionerna kan katalysera omvandlingen av ett friskt prionprotein. Ofta avlagras de felveckade proteinerna som så kallade amyloidfibrer, vilket liknar tunna vävda trådar. När trådarna fragmenterar bildas nya aktiva smittämnen som kan sprida prionerna att replikera vidare.

Biokemiska experiment kan härma fibrilleringsprocessen i provröret på ett par timmar till dagar. Denna process tar många år i en människa eller ett djur. Därför har senare tids forskning med hjälp

av provrörsexperiment underlättat och påskyndat forskning kring prioner och utveckling av nya diagnostiska metoder.

Amyloidfibrer av andra proteiner än PrP finns även avlagrade i Alzheimers sjukdom och Skellefteåsjukan och kallas amyloidos i sjukvården. När man studerar dessa sjukdomsprocesser på molekylär nivå är de mycket lika för olika sjukdomar och förloppet liknar prionsmitta, men inom en individ istället för mellan individer. Det pågår en intensiv forskning för att förstå vilka typer av fibriller som mest effektivt kan påskynda omvandlingen av friska, välfungerande proteinmolekyler till den felveckade sjukdomsförknippade formen.

Skyddsmekanismer

Prionsjukdomar är mycket ovanliga. Det beror främst på våra cellers inbyggda skyddsmekanismer. Eftersom felveckade proteiner är skadliga har cellen under evolutionen utvecklat ett naturligt skyddande system för att motverka ansamling av skadliga proteiner.

En del av skyddsmekanismen utgörs av en grupp proteiner som kallas molekylära chaperoner. Chaperonernas roll är att hjälpa till vid proteinveckningen, att begränsa ansamlingen av felveckade proteiner, att förhindra ihopklumpning av proteiner och förenkla dessas nedbrytning. Den självkatalytiska omvandlingsmekanismen hos prioner är i stället en anti-chaperonfunktion. Under åldrandet verkar aktiviteten hos anti-chaperonerna övervinna chaperonaktiviteten.

Den starkaste riskfaktorn att drabbas av den sporadiska prionsjukdomen sCJD (spontan Creutzfeldt-Jakobs sjukdom) är hög ålder. Medelåldern för att drabbas av sCJD är 67 år, men vi har idag begränsad förståelse för åldrandets inverkan. Inverkan av chaperoner på utvecklingen av prionsjukdomar hos människor är ett intensivt forskningsfält.

Det har också visat sig att genetiken spelar en viktig roll för att minska risken att drabbas av prionsjukdomar. Specifika sekvensförändringar i PrP-genen, som byter ut vissa aminosyror i PrP^C, kan verka skyddande både för djur och människor. Dessa förändringar hindrar sannolikt interaktioner mellan PrP^C och PrP^{Sc}.

Ett viktigt mål för forskningen är att utveckla strategier för att förhindra felveckning. En metod

är att använda småmolekylära läkemedel. Forskning inom amyloidossjukdomen Skellefteåsjukan har visat att läkemedel kan vara lämpliga kandidater för att förhindra felveckning genom att låsa den friska formen av proteinet och därmed bromsa felveckning. Nyligen har forskning också visat överraskande positiva resultat där man låst PrP^{Sc}-fibrillstrukturen

vilket förhindrar fragmentering och därmed bromsat den autokatalytiska självreplikeringen av nya fibriller. Dessa positiva forskningsresultat stärker hypotesen för att mekanismen hos prioners självreplikering och spridning via fragmentering är en central del i sjukdomsprocessen.



Brittisk BSE-ko. ©British Crown copyright (2016) reproduced with kind permission of the Animal and Plant Health Agency, Weybridge, UK.

Prionsjukdomar hos människa

Krister Kristensson

MD, PhD, professor emeritus. Var under yrkesåren verksam vid Karolinska institutet med forskningsfält inom neuropatologi. Under BSE-krisen gästforskare i ett år vid Prusiners forskningslabb. Tilldelades Svenska Läkaresällskapets Jubileumspris för unik neurobiologisk forskning 2013.

Redan innan den sjukdomsalstrande prionen upptäcktes av Stanley B Prusiner 1982 hade sällsynta neurodegenerativa sjukdomar hos människa rapporterats, vilka efter hand visades vara "prionsjukdomar".

Spontan Creutzfeldt-Jakobs sjukdom, sCJD

Den första och mest välkända prionsjukdomen, *Creutzfeldt-Jakob Disease* (CJD), beskrevs under åren kring första världskriget. Denna sporadiska sjukdom (sCJD) drabbar män och kvinnor lika kring 60-årsåldern. Hjärnan förstörs, men kroppen i övrigt är omedveten om detta och utan egentligt immunsvär.

Kännetecknande är en snabbt förlöpande demens kombinerad med epileptiska ryckningar, synrubbingar samt gång- och balanssvårigheter.

I hjärnvävnaden ses ett utbrett bortfall av nervceller med tvättsvampsliknande (spongiforma) håligheter i de kvarvarande, och tillväxt av stödjeceller (astrocyter) främst i hjärnbark, basala ganglier och talamus samt lillhjärna. Döden inträffar obönhörligen inom ett år.

Numera finns ett antal undergrupper beskrivna av sCJD, vilka skiljer sig något åt beträffande både symptom och förändringarnas utbredning i hjärnan. Försök pågår att indela dessa grupper baserat på egenskaper hos det felveckade, sjuka prionproteinet PrP^{Sc}, vilket beskrevs av Ritchie & Ironside 2017.

Ärftliga former av CJD

Familjära former av CJD (fCJD) beskrevs också tidigt, liksom Gerstmann-Sträussler-Scheinkers syndrom (GSS), vars sjukdomsbild domineras av störningar i lillhjärnans funktion (tabell 1). Till dessa ärftliga former kommer Fatal familjär insomni (FFI), som uppmärksammades efter 1983 och som orsakar total sömnlöshet.

Ärftliga prionsjukdomar beror oftast på olika punktmutationer i genen för det normala prionproteinet, PrP^C. Intressant nog ses vid FFI en mutation i gensegmentet för kodon 178, vilket är en plats i RNA-molekylen där en kombination av tre nukleotider översätts till en aminosyra enligt den genetiska koden för proteinsyntes. Detta var förvånande då exakt samma mutation redan fanns beskriven vid ärftlig fCJD, som visar en helt annan sjukdomsbild. I stället skiljer sig sjukdomarna åt genom en normalt förekommande variation, så kallad polymorfism, för aminosyror i kodon 129. Vid denna polymorfism kan man ha olika kombinationer av aminosyrorna metionin och valin från fader och moder (hetero- eller homozygota varianter); patienter med FFI är homozygoter för metionin medan de med fCJD är homozygoter för valin (figur 1). Denna normala polymorfism, i ett annat gensegment än det primärt muterade, bestämmer alltså vilka hjärnområden som drabbas med motsvarande dramatiskt skilda symptom; talamus med sömnlöshet vid FFI och hjärnbarken med demens vid fCJD! Hur kan detta vara möjligt är en viktig och öppen fråga. Vidare finns i N-terminalen av PrP^C fem kopior av en sekvens av åtta aminosyror (*octapeptide repeat*, figur 1). Fler eller färre sådana sekvenser kan modifiera förloppet av fCJD.

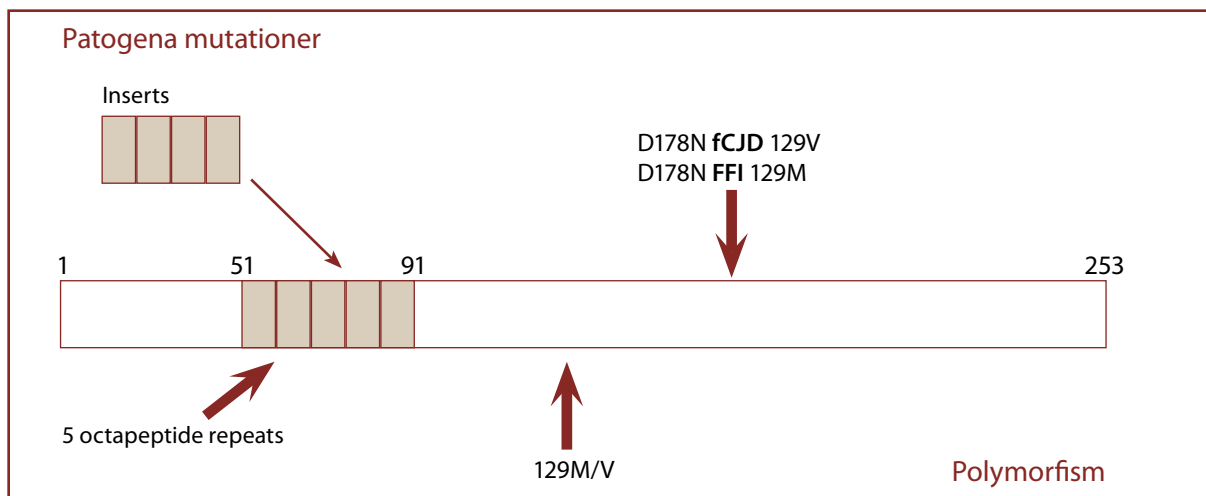
Förvärvade (smittsamma) former av CJD

Av störst intresse i nuvarande sammanhang är att humana prionsjukdomar också kan vara "förvärvade".

Humana prionsjukdomar		Förekomst	
Spontana		Sporadisk Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (sCJD) med undergrupper	
		Ökat 2–3 gånger efter övervakning 1993 till ca 1,5 fall per 1 miljon invånare	
Ärftliga		Familjär CJD (fCJD)	
		Ca en tiondel jämfört med sCJD	
		Gerstmann-Sträussler-Scheinkers syndrom (GSS)	
		Ca en tiondel jämfört med sCJD	
		Fatal familjär insomni (FFI)	
		40-tal familjer i världen	
Förvärvade		Antal fall	Inkubationstid ¹ (år)
Humant	latrogen CJD (iCJD) ²		
	tillväxthormon	226	5–42
	duratransplantat	228	1–30
	hornhinnetransplantat	2	1,5–2,7
	gonadotropin	4	12–16
	EEG-nålar	2	1,3–1,7
	neurokirurgiska ingrepp	4	1–2,3
	blodtransfusion (vCJD)	4	5–8,3
	Kuru	1 000-tals	1–40
Ko (BSE)	Variant CJD (vCJD) ³	232 – varav 178 i Storbritannien, 28 i Frankrike, ett fåtal i tio andra europeiska och utomeuropeiska länder, inga i Tyskland eller Sverige.	Minst 6–12 år. BSE kulminerade 1993 och vCJD 2000. Inga nya fall efter 2016 förutom ett fall i Frankrike med oklar smittkälla.

1. Inkubationstid är tiden mellan tillfället för smitta och de första tecknen på sjukdom.
2. Brown et al., Emerg Infect Dis 18: 901, 2012.
3. CJD Surveillance Data 1993–2018.

Tabell 1.



Figur 1. PrP med kodon för 253 aminosyror och patogena (sjukdomsframkallande) mutationer. En punktmutation i kodon för aminosyra 178 gör att asparaginsyra (D) ersätter asparagin (N). Om patienten då är homocytot för metionin (M/M) i polymorfa kodon 129 drabbas hen av FFI, medan valin (V/V) orsakar fCJD. Från kodon 102 till 238 är ett 20-tal punktmutationer, som är förknippade med antingen GSS eller fCJD, kända. En del av dessa punktmutationer gör att prionproteinet blir mindre stabilt och därför lättare kan veckas fel. Mot N-terminalen finns fem kopior av en och samma sekvens av åtta aminosyror (51–91) där extra sekvenser – 1,2 eller 4–9 stycken – kan sättas in och påverka sjukdomen. Bortfall av två sekvenser har också effekt.

Detta har sin utgångspunkt i studier av färsjukdomen scrapie. Längre var det omtvistat om scrapie var en genetisk eller infektiös sjukdom, men 1936 visade Cuillé och Chelle att det senare kunde vara fallet. De infektiösa prionerna isolerades sedan av Prusiner då scrapie överfördes från får till hamster, vilket genom en förkortad inkubationstid (tid från smitta till sjukdomssymptom) snabbade på forskningen hundra gånger.

Under min utbildning i neuropatologi under 1960-talets senare hälft stötte jag knappast på fall av CJD, men kom i kontakt med scrapie som kanske ett lämpligt smittämne för min tilltänkta forskning: långsiktiga effekter av infektioner på beteenden och synapsers funktion. Jag besökte dels forskningsstationen Keldur på Island, som en gång etablerats för Björn Sigurðssons forskning om ”långsamma infektioner” (1954), dels västmakternas anläggning i Porton Downs, England, för biologisk och kemisk krigföring. Där visade Dr Zlotnik under största hemlighet preparat med celler från hjärnan (astrocyter) från scrapie-infekterade får. Dessa preparat var inlåsta i kassaskåp och då arbete vid anläggningen krävde militär behörighet kändes scrapie inte aktuellt, särskilt som infekterade får hade mer än 4–5 år långa inkubationstider.

Vid denna tid gjordes dock en serie uppseendeväckande upptäckter, som visade att även sporadiska och ärftliga humana prionsjukdomar kunde förvärvas. D Carleton Gajdusek och hans medarbetare hade beskrivit en egenartad neurologisk sjukdom kallad Kuru hos Fore-folket i Papua, New Guinea. Kuru, som betyder darra som ett rö för vinden, kännetecknades av symptom som darrningar och gångsvårigheter samt emotionella störningar med tvångsmässiga skratt (*”laughing death”*). Sjukdomen överfördes från en sjuk individ till en annan genom rituell kannibalism, främst efter konsumtion av hjärna, med en inkubationstid ibland på många år. Ännu 40 år efter att kannibalismen upphörde på 1950-talet har enstaka individer insjuknat i Kuru. Genom Gajduseks försorg kom material till neuropatologisk undersökning hos Igor Klatzo, National Institute of Health i USA, som beskrev neurodegenerativa förändringar påminnande om dem han sett hos patienter med CJD under sina tidiga studier i Europa.

Veterinärpatologen William J Hadlow uppmärksammade att dessa förändringar också liknade scra-

pie. Han skrev 1959 i ett *brief letter* i *The Lancet* att han såg likheter mellan scrapie och Kuru och föreslog att det borde göras infektionsförsök på primater för att se om Kuru var överförbar i likhet med scrapie. Han tillade att Gajdusek inte skulle glömma att ha tålmod då inkubationstiderna sannolikt var mycket långa.

Gajdusek och medarbetare uppmärksammade uppmaningen till överföringsförsök på djur, och lyckades överföra Kuru till apor 1966. Detta följdes upp av motsvarande försök med hjärnmateriäl från patienter med CJD 1968 och ärftlig GSS 1981, samt med FFI ympat på genmanipulerade (transgena) möss som uttrycker humant normalt prionprotein PrP^C 1996. Slutsatsen blev att en icke-inflammatorisk, neurodegenerativ sjukdom hos människa, även en ärftlig sådan, kunde överföras från en individ till en annan!

Prionsjukdomar kom därför, trots sin sällsynthet hos människa, att bli av mycket stort vetenskapligt intresse. Smittsamheten hade också praktiska konsekvenser. Hur skyddar man sig mot risken att bli smittad vid kontakt med nervvävnad från dessa sjukdomar då prioner, PrP^{Sc}, är resistenta mot de flesta gängse desinfektionsmetoder? Vid ett skandinaviskt-polskt neuropatologimöte 1976 diskuterades därför inte bara diagnostiska kriterier utan också säkerhetsaspekter för personal som arbetar med mänsklig vävnad. Klatzo (ursprungligen från Litauen-Polen) deltog med expertkunskap.

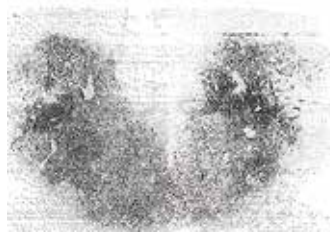
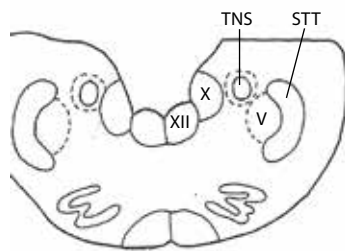
Snart skulle det också visa sig att sCJD kunde överföras ”iatrogen”, det vill säga oavsiktligt som en komplikation till medicinsk behandling. Humant tillväxthormon framställdes tidigare av hypofys-extrakt från avlidna människor. En preparation hade kontaminerats med infekterad hypofysvävnad från en sCJD patient, och under åren 1983–1985 rapporterades symptom på sCJD hos mottagare av detta (tabell 1). Läkemedelsbolaget KABI, som framställt tillväxthormon, kallade till ett möte i Stockholm. Turligt nog hade bolaget redan gått över till laboratorietillverkat så kallat rekombinant hormon, och komplikationer till tidigare preparat rapporterades inte. Andra fall av iatrogen överförd smitta tillkom efter transplanterat av hornhinna och, framför allt, av den hårda hjärnhinnan (*dura mater*) vid neurokirurgiska ingrepp (tabell 1). Omfattande skyddsåtgärder vidtoggs för hantering av allt material som kommit i kontakt med prioner.

Prionteorin etableras

Men vad var dessa prioner, som Prusiner beskrev 1982, för något? Fyra år senare var frågan om prionen, PrP^{Sc}, verkligen kunde överföra information om sin egen felveckade struktur och omvandla normalt kroppseget PrP^C till PrP^{Sc} ännu kontroversiell. Detta återspeglades i reaktionen på en internationell neuropatologikongress i Stockholm 1986 dit Prusiner inbjöds som plenarföreläsare. Fler än 30 upprörda kollegor hotade att bojkotta det hela. Ett extra anti-prionsymposium måste sättas in. Mitt intresse för prioner blev väckt och jag tillbringade en sabbatsledighet 1990–1991 vid Prusiners laboratorium i San Francisco. Där undersökte jag kalciumsignalering, samt hur PrP^{Sc} lokaliserades till hjärnstam och talamus i hjärnor från sju engelska galna ko-sjukekor med en ny ”histoblot” metod. Distributionen var förenlig med spridning av prioner via kranialnerv från munhåla och mag-tarmkanalen hos dessa idisslare (figur 2).

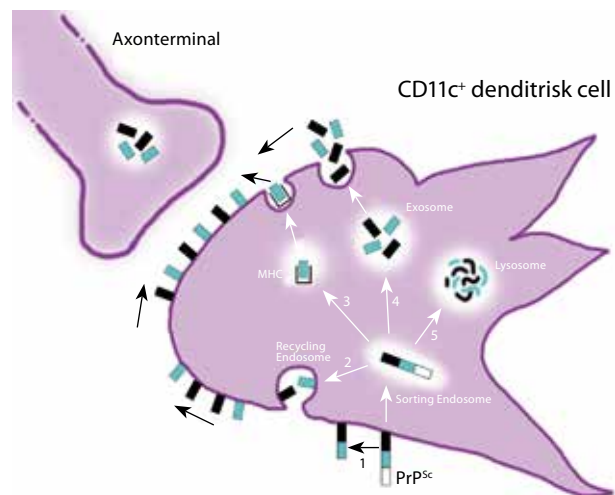
Men detta överskuggades helt av dramatiken kring prioners ”vara eller inte vara” vilket avgjordes under dessa år. Genom att använda genmanipulation kunde man i samarbete med forskare i Zürich slå ut den gen som producerade det normala prionproteinet PrP^C hos möss (gen-”knockout”). Eftersom Prusiners hypotes innebar att det infektiösa prionet ”smittar” det normala kroppsegna prionprotein till att anta samma sjukliga veckningsmönster så skulle det för sjukdomens utveckling krävas att det finns normalt PrP^C tillgängligt.

För att utröna om teorin höll och visa att det inte går att framkalla sjukdom på möss som saknar kroppseget PrP^C infekterades knockout-möss med prioner, dels i Zürich (där de inte var övertygade om prioners existens), dels i San Francisco. Om knockout-mössen blev sjuka kunde prioniden avskrivas helt. Om inte, skulle den få ett starkt stöd, även om idén inte skulle bli slutgiltigt bevisad. Eftersom in-



Hjärnstam från BSE-infekterad ko. Histoblot med prioner (svart) ssk i spinala trigeminus (V), och solitära kärnor (TNS). Prusiner *et al.* 1993.

Dendritisk cell i kontakt med perifert axon



Figur 2. Dendritiska celler under epitel i hud och slemhinnor tar upp främmande protein och presenterar fragment av dessa till T-celler i lymfkörtlar för immunitet. Dendritiska celler har också nära kontakter med nervtrådar både under epitel och i lymfkörtlar. En idé är att de därigenom, på något vis, kan överföra PrP^{Sc} till dessa för vidare transport i axon (nervbanor) till nervcellskroppar i hjärnstam och vidare till talamus och slutligen hjärnbark (Mabbott NA 2017).

kubationstiden kan vara lång, följdes infektionerna tills mössen närmade sin naturliga livslängd: >600 dagar. Vid den tidpunkten hade inget hänt med knockout-mössen, medan infekterade vildtypmöss, som hade kvar Pr^{PC}, sedan länge blivit sjuka. Efter ytterligare ett år hade de manipulerade mössen fortfarande inte insjuknat, vilket talade för att "prion only"-teorin stämde.

Egna reflektioner från min tid som forskare

Tillbaka på Karolinska Institutet slutade jag med klinisk neuropatologi för att kunna ägna mig helt åt mina egentliga forskningsintressen. Men då inträffade nästa stora prionhändelse; risken för spridning till människa av prioner efter det stora utbrottet av BSE, galna ko-sjukan, som kulminerat i Storbritannien 1993. I Bryssel deltog jag i en grupp för samordning av neuropatologisk diagnostik och forskning inför en omfattande epidemiologisk övervakning. Hemma följde intensiva diskussioner. Några fall av spridning av scrapie från får till människa var inte kända, men hur var det med BSE? Tio fall av en ny typ av CJD rapporterades från Storbritannien 1996, men var detta något helt nytt eller någon sällsynt tidigare icke uppmärksammas befintlig undergrupp eller variant av sCJD? Tydde detta på artbarriären för överföring av BSE till människa inte var lika tät som för scrapie?

Då en större del av Storbritanniens befolkning redan hade exponerats för produkter kontaminerade med prioner från ko, spreds även i Sverige domedagsstämningarna. Kunde man lita på någon, hur förhindrar man allmän panik om man inte helt säkert vet? Vad skulle man säga när TV-kameror plötsligt satte forskare i blickfånget? En lärdom är att det är viktigt att enbart hålla sig till fakta, hur få de än vara må, och att helt undvika frestelsen att spekulera – spekulationer kan snabbt gå i alla riktningar, leva ett eget liv och bli svåra, för att inte säga omöjliga, att fånga tillbaka till de askar de en gång släppts lös ur.

Viktigt är dock att snarast uppdatera allmänheten med ny vetenskaplig information allteftersom den blir tillgänglig. Genom snabbt insatt forsk-

ning och samordnade övervakningsåtgärder inom europeiska länder kom också data som visade att den nya CJD-varianten (vCJD) kunde härledas till BSE-infekterade kor. Symptomen vid vCJD skiljde sig också från sCJD, vilket underlättade snabb identifiering och diagnostik. De drabbade patienterna var yngre och överlevde längre än vid sCJD.

Känselsymptom dominerade tidigt, och beteende- och psykiatriska störningar var vanliga. Senare tillkom störningar i lillhjärnans och basala gangliers funktion och till slut stumhet, mutism. Datortomografi visade karakteristiska förändringar i bakre delen av talamus (pulvinar). Antalet rapporterade fall av vCJD fram till 2019 är 178 i Storbritannien och 28 i Frankrike, medan från övriga Europa och världen har endast enstaka fall rapporterats, och från Sverige inga (tabell 1, sid 17).

Genom galna ko-sjukan hade jag förmånen att delta i såväl större omfattande som mer fokuserade EU-projekt om prioner. Det sista större projektet avslutades med ett *position paper* med rekommendationer och förslag till framtida forskning inom områden som prioners struktur, funktion, felveckning och toxicitet; förbättrade tekniker för påvisande av prioner samt epidemiologi och skyddsåtgärder. Exempelvis hittar man nu allt fler "atypiska prioner" hos idisslare varför forskning om mekanismer för artbarriärer måste intensifieras. Dessutom har hittills nästan enbart individer med genotypen två metionin i kodon 129 drabbats av vCJD och kan anses som känsliga för insjuknande. Men vad händer med de individer som har en valin och en metionon, eller de med två valin, på längre sikt?

De fokuserade projekten berörde cellulär och molekylär patofysiologi. Bland annat tyder resultaten på att de signalvägar som reglerar synapsers aktivitet upp eller ned (synaptisk plasticitet; unikt för nervsystemet med inlärning och minne) också påverkar prioners bildning och nedbrytning. Kanske förklarar detta varför hjärnan, och inte kroppen i övrigt, förstörs vid prionsjukdomar; kanske kan prioner dessutom slutligen ansluta till mitt intresse för hur infektioner långsamt kan störa synapser och styra våra beteenden.

Prionsjukdomar hos djur

Marianne Elvander

Veterinär, docent i virologi, professor emerita, tidigare statsepizootolog. Har följt TSE-sjukdomarna sedan Sveriges scrapiefall 1986 och var under galna ko-sjukekrisen på 1990-talet regeringens rådgivare i BSE-frågor. Svensk veterinärrepresentant i EU:s GBR-klassificering och i EU-kommissionens arbetsgruppsmöten om TSE-förordningen.

Prionsjukdomar hos olika djurslag kan ha olika smittvägar, spridningssätt och orsak till uppkomst. Det kan vara en direkt smitta mellan individer i en djurpopulation, en spontant uppträdande sjukdom hos enskilda individer eller en smitta från omgivningen i form av foder, vatten eller kontaminerade marker.

I familjen Transmissibla spongiforma encefalopatii ingår scrapie hos får och get, BSE hos nötkreatur (men även exotiska idisslare), avmagringssjuka, *Chronic Wasting Disease* (CWD) hos hjorddjur, Felin spongiform encefalopati (FSE) hos kattdjur, Transmissibel minkencefalopati (TME) hos mink och *Camel Prion Disease*, CPD, hos dromedar.

Klassisk scrapie

Klassisk scrapie hos får var den första kända TSE-sjukdomen. Den beskrevs redan på 1700-talet och har därigenom blivit en modellsjukdom för övriga prionrelaterade sjukdomar. Scrapie förekommer hos får, men även get, i stora delar av världen. Sjukdomen fick stor spridning i Storbritannien på 1940-talet då ett fårvaccin mot virussjukdomen *Louping-ill*, som odlats på hjärnvävnad, visade sig innehålla scrapie-smitta.

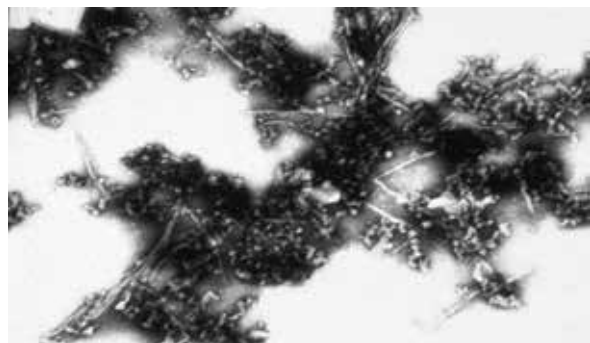
Det var länge en teori att det var scrapiesjuka får som malts ned till kött- och benmjöl som var starten på BSE-epizootin hos nötkreatur.

Smitta

Under många år var det endast genom analys av hjärnvävnad i ljusmikroskop som diagnosen kunde ställas, och baserades då på de tvättsvampslignande förändringar som celldöd och proteinavlagringar gav upphov till. Men 1981 visade P A Merz med flera i elektronmikroskop att proteinavlagringarna innehöll långa fibriller vilka döptes till *Scrapie Associated Fibrills*, SAF (figur 1). De var det första beviset på det som senare Prusiner med flera skulle beskriva som tätt packade (aggregerade) felveckade prioner bestående av prionproteinet PrP^{Sc}.

Scrapieprioner, som finns i ett 20-tal varianter (stammar), förekommer i riklig mängd i moderkaka

och fostervatten och smittar vid lamning både avkomma och omgivning. Det är främst en oral smitta, via munnen, men överföring från moder till foster kan också ske. Hos ett scrapiesjukt får förekommer smittan inte bara i hjärn- och nervvävnad som hos nötkreatur med BSE, utan finns dessutom spridd i en rad inre organ som mjälte, tarm, lymfkörtlar, hud och mjölk. Även getter smittas av samma typ av prion som orsakar scrapie och har en liknande sjukdomshistoria och smittvägar. Genom scrapieprionens exceptionella motståndskraft mot yttre påverkan kan smittan under mycket lång tid finnas



Figur 1. Elektronmikroskopisk bild av SAF, Scrapie Associated Fibrills. Foto: Okänd brittisk forskare.

kvar i stallar och på betesmarker. Det har trots stora studier i många färintensiva länder inte kunnat påvisas att scrapie kan överföras till människa vare sig genom färprodukter eller hantering av lammande tackor.

Sjukdomen

Tiden mellan smitta och sjukdom (inkubations-tiden) är lång, i allmänhet mellan 1 och 5 år, och vanligast är att symptomen debuterar vid 3–4 års ålder. Sjukdomssymptomen orsakas av de hjärnförändringar och den celldöd i hjärnan som sker på grund av ansamlingen av icke nedbrytbart protein. Inflammatoriska förändringar saknas och fåren bildar inga antikroppar då byggstenarna (aminosyrorna) i proteinet är kroppsegna.

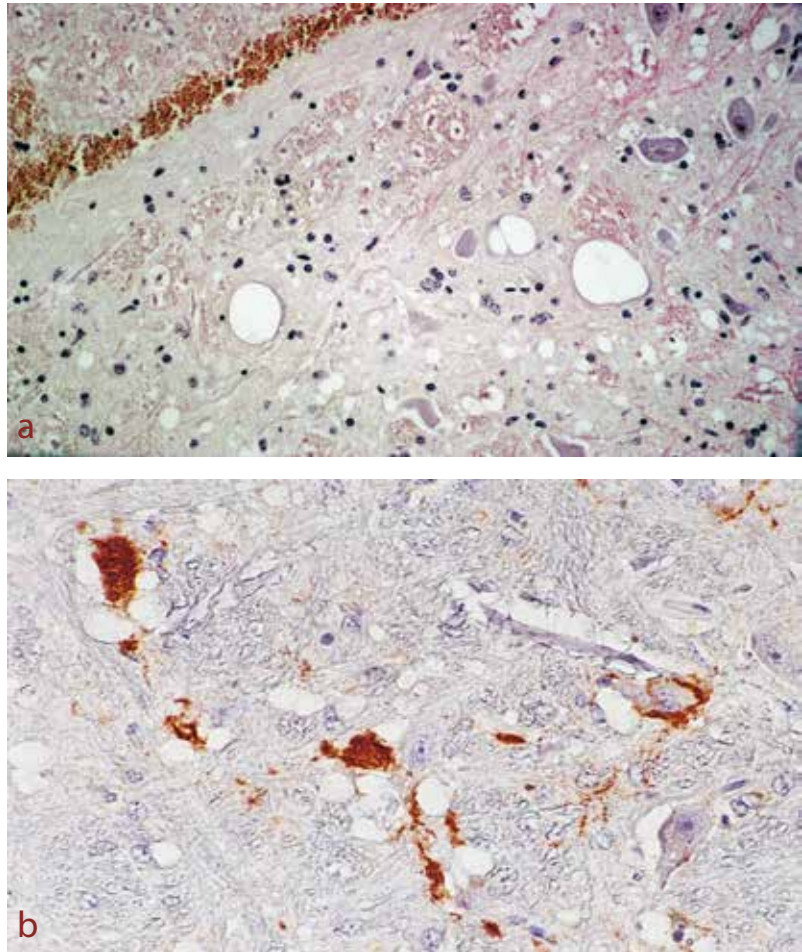
Sjukdomsförloppet är smygande och symptomen förvärras gradvis. Det förekommer två huvudgrupper av symptom även om de också kan förekomma parallellt. Ett med dominerande klåda och symmetriskt håravfall på grund av att djuren kliar sig mot inredning och biter av sig ull. En karakteristisk reflex hos fåret kan utlösas om man kliar det på ryggen – djuret svankar, höjer huvudet och smackar med läpparna. Den andra typen av symptom karakteriseras av uttalade nervösa lidanden med förändrat beteende, vinglighet, tandgnissling och överkänslighet för ljud och ljus. Nervösa ryckningar runt mun och ögon är inte ovanligt och trots normal aptit magrar djuren av. Döden inträffar oavsett symptombild två veckor till sex månader efter insjuknandet.

Svenskt fall

Två fall av klassisk scrapie hos får har påträffats i Sverige. Det var 1986 då två tackor av lantaras, i en liten hobbybesättning i Gnestatrakten, insjuknade i vad den påpasslige besättningsveterinären karakteriserade som ”scrapieliknande symptom”, innefat-

tande främst klåda och symmetriskt håravfall. Djuren togs in på Veterinärhögskolan i Uppsala och undersöktes även för möjliga hudparasiter men förutom de hårlösa fläckarna på bakkroppen och flankerna var huden fin och parasitfri. Ett av fåren självdog och det andra avlivades av djurskyddsskäl då hennes allmäntillstånd försämrades. Fallet beskrevs i Svensk Veterinärtidning 1986 av veterinär U Carlsson med flera. Det avlivade fåret obducerades på Statens veterinärmedicinska anstalt, SVA, och efter vävnadsundersökning av hjärna påvisades det förändringar som väl överensstämde med de som beskrivits för scrapie (figur 2 a och b).

Eftersom det var första fallen av en anmälningspliktig sjukdom i Sverige gjordes överföringsförsök



Figur 2 a & b. Svenskt scrapiefall 1986. Hjärna med tvättsvampslänkande hålrum (a), samt med infärgat prionprotein som ses som gulbruna inlagringar (b). Foto: Marianne Elvander, SVA.

på möss och get för att med säkerhet fastställa diagnosen och fallet beskrevs i *Acta vet. Scand.* 1988 av M Elvander med flera. De kvarvarande djuren i besättningen avlivades och då smittämnet finns kvar i byggnader och marker i många år blev det förbud att ha får eller getter på gården. Smittspårningen kunde tyvärr aldrig fastställa varifrån smittan kom och till dags dato har inga fler fall av klassisk scrapie påvisats. I Sverige har sjukdomen aldrig setts hos get.

Genetiken spelar roll

Det har länge varit känt att vissa individer har en antingen nedärvd känslighet eller en nedärvd motståndskraft mot att utveckla sjukdom. Redan innan det fanns genetiska metoder för att påvisa detta kunde forskare i Skottland, genom att studera sjukdomsutvecklingen inom en grupp Cheviotfår, se att det fanns skillnader på får som snabbt utvecklade sjukdom och de som under sin livstid inte visade några symptom.

Känslighet eller motståndskraft styrs av olikheter i den gen som kodar för det kroppsegna prionproteinet PrP^C som normalt finns i cellmembran. Olikheterna hos får består av den variation (polymorfism) i gensegmenten för kodonerna 136, 154 och 171, som är de platser i RNA-molekylen där en kombination av tre nukleotider översätts till en aminosyra enligt den genetiska koden för proteinsyntes. Får med genotypen ARR/ARR (alanin och arginin) utvecklar inte sjukdom under sin livstid, medan får med genotypen VRQ/VRQ (valin, arginin och glutamin) är mest känsliga. Däremellan finns en rad variationsmöjligheter där även ras och prionstam är

av betydelse. I ett försök att utrota sjukdomen har en avel baserad på resistent baggar (ARR/ARR) prövats främst i Holland och Storbritannien, vilket har lett till att scrapieförekomsten minskat.

Övervakning

Efter det att BSE blev klassat som en zoonos 1996 och därmed ett folkhälsoproblem, misstänkte forskare att får och getter som fått samma typ av kött- och benmjöl som kor skulle kunna utveckla BSE. Experimentella infektionsförsök på får visade att BSE hos får gav samma symptom som klassisk scrapie och dessutom var smittsamt inom flocken. Men till skillnad mot scrapie utgör BSE också en potentiell smittrisk för människa. EU-kommissionen införde 2002 ett omfattande provtagnings- och kontrollprogram för får och get. Sedan införandet har mer än 75 000 får testats i Sverige utan att något positivt fall av klassisk scrapie påvisats. Baserat på den omfattande testningen och inga påträffade fall ansökte Sverige 2014 om att bli klassat som fritt från klassisk scrapie. Efter en genomgång av kommissionen och EFSA tilldelades Sverige en försumbar riskstatus 2016 (2016/1396/EG).

Atypisk scrapie, Nor98

Nor98, som först påvisades i Norge hos får 1998, är en spontan form av scrapie. Det betyder att den uppkommer genom en spontan felveckning av det normala prionproteinet PrP^C som nu antar den sjukliga strukturen PrP^{Sc}. Sjukdomen drabbar äldre djur och det är oftast bara enstaka djur i besättningen som



Figur 3 a. Norskt scrapiefår. Symmetriskt håravfall genom att djuret biter och kliar av sig ull. Foto: Norsk veterinärtidskrift nr 5-2000.



Figur 3 b. Norskt rygfiåfår i tidig fas av scrapie. Foto: Martha J Ulvund.

drabbas. Utbredningen av förändringar skiljer sig från klassisk scrapie, dels i hjärnvävnad, dels i biokemiska analyser av amyloidfibriller av PrP^{Sc}. Vidare ses inte samma typ av spridning till andra organ i kroppen, till skillnad från den klassiska formen.

Lokaliseringen av förändringar, tillsammans med den epidemiologiska bilden att endast enstaka äldre djur drabbas, har lett till slutsatsen att detta är en spontan form av scrapie. Förekomsten i världen är sporadisk men inte sällsynt. Även om atypisk scrapie inte förefaller smitta direkt mellan djur så kan smittan överföras experimentellt från ett djur till ett annat; det finns även experimentella fall beskrivna där infektionsförsök med atypisk scrapie har orsakat sjukdom hos infekterade får, vilken är mer lik klassisk scrapie.

Klassisk BSE, "galna ko-sjukan", *Mad Cow Disease*

Bakgrund

I april 1985 noterades i södra England enstaka kor med underliga centralnervösa symptom som oro, överkänslighet för hantering och svårigheter att röra sig. Eftersom det hos kor finns en rad sjukdomar som kan ge liknande symptom (bristtillstånd, hjärntumör, infektioner) så var det inte uppenbart från början att det rörde sig om en helt ny sjukdom. Det var först i november 1986 som diagnosen BSE slutligen fastställdes och publicerades vetenskapligt av den engelske veterinären och forskaren Gerhard Wells och hans medarbetare. Wells hade vid mikroskopiska undersökningar av hjärnpreparat från sjuka kor sett förändringar som överensstämde med de som sågs på får med scrapie.

Då Sverige vid denna tidpunkt hade två fall av scrapie på får konsulterade jag Dr Wells eftersom vi var oroade över att Sverige fått våra första scrapiefall. Han förstod vår oro men sa samtidigt "*Oh dear, I think we are in for something much worse...*" och så beskrev han att de just konstaterat att de drabbats av en helt ny sjukdom – BSE hos ko. Och hur rätt fick han inte... Sverige hade bara de två scrapiefallen och Storbritannien skulle komma att få 185 000 fall av BSE!

Efter omfattande utredningar kunde veterinär-epidemiologen John Wilesmith med kollegor fastställa att smittkällan fanns i foder som innehöll kött- och benmjöl. När detta samband identifierats blev

det omedelbart förbjudet att utfodra nötkreatur med kött- och benmjöl i Storbritannien. Sverige införde så tidigt som 1988 en mycket restriktiv import av levande djur och nötkreatur från Storbritannien. De länder som var med i EU vid denna tidpunkt såg på och avvaktade.

Symptom

Då tiden mellan smitta och sjukdom är mycket lång och räknas i år, är det sällsynt att djur yngre än två år insjuknar. Symptomen kommer ofta smygande. Ett första tecken kan vara att kor som varit högt rankade tappar i rangordning i flocken eller visar ovilja att följa med de andra korna. Stress i samband med till exempel kalvning eller transport kan vara en faktor som utlöser symptom.

Det sker en gradvis försämring av djurets tillstånd under flera veckor, ibland månader. Djuren kan uppvisa några eller flera av följande symptom: ökad uppmärksamhet, nervositet och ökad rädsla, aggressivt beteende, överkänslighet för ljud, ljus eller beröring, höga trippande steg, ovillighet att gå över vissa underlag, svårigheter med koordinationen och svårigheter att resa sig. De kan visa ovilja att passera genom en dörr eller att gå över en tröskel eller en linje på marken och istället ta sats och ta ett stort skutt över ett inbillat hinder (figur 4). Muskeldarrningar och tvångsmässigt slickande, tandgnissling och onormala öronrörelser förekommer också. Mjölkkor kan gå ned i mjölkproduktion och magra av trots bibehållen aptit. En brittisk kreaturshandlare beskrev hur han på ett tidigt stadium kunde se att en ko hade BSE: "*the light is on, but nobody is at home*". Sjukdomen är alltid obotlig.

Till skillnad från scrapiefår ses inte den genetiskt kopplade variationen av känslighet respektive resistens hos kor med BSE. Själva det klassiska prionproteinet, PrP^{Sc}, finns inte heller som hos får i olika varianter/stammar – 20 olika hos får.

Utveckling i Storbritannien och övriga världen

Efter de första fallen av BSE i Storbritannien 1985 ökade antalet BSE-sjuka kor i landet med en topp 1992 och 1993 då över 36 000 respektive 37 000 fall påvisades. Till dags dato har ca 185 000 BSE-sjuka kor dött eller avlivats i Storbritannien.

Även andra länder drabbades. Först ut var Irland, som konstaterade sitt första fall 1989, följt av Schweiz, Frankrike, Belgien och Holland under åren 1990–1997. Dessa länder utgjorde den första



Figur 4. BSE-drabbad ko hoppar högt över inbillat hinder, klipp ur videofilm.

Foto: ©British Crown copyright (2016) reproduced with kind permission of the Animal and Plant Health Agency, Weybridge, UK.

vågen och länge ansågs sjukdomen vara ett europeiskt problem. Införandet av EU-godkända så kallade snabbtest år 2000 öppnade för en omfattande provtagning vid slakt och av kadaver. Då visade det sig att länder som Tyskland och Spanien, som bestämt hävdade frihet från BSE, i verkligheten hade ett stort antal fall.

Därefter påvisades sjukdomen i en rad EU-länder, som Danmark, Italien, Grekland, Österrike och Finland, men även i länder som senare kom att bli EU-medlemmar, Slovakien, Polen, Tjeckien, Slovenien. Även länder utanför Europa drabbades, först Japan och senare Canada och USA för att nämna några. Sverige har dock hittills aldrig haft något fall av klassisk BSE, men däremot ett fall av atypisk BSE hos en gammal ko 2006.

Diagnostik

Fram till 2000-talet var vävnadsundersökning av hjärnmaterial i ljusmikroskop standardmetoden för att diagnosticera de olika varianterna av TSE-sjukdomar på djur och människor. Genom att det tog lång tid att preparera och bedöma materialet kunde endast ett begränsat antal prover analyseras per dag. Men genom utveckling av två nya metoder som Western Blot och Elisa kunde så kallade snabbtest tas fram och tillverkas i stor skala och det gick nu att processa en stor mängd prov på kort tid. Vid Western Blot är det proteinfraktioner som vandrar i en gel och utifrån sin storlek fastnar på olika nivåer (figur 5), Medan en Elisa (*Enzyme linked immunosorbent assay*) är ett test där specifika antikroppar, framtagna genom att spruta in prioner i kaniner, fångar

upp de prioner som finns kvar i ett prov efter att allt normalt protein förstörts genom denaturering (figur 6, figur 7).

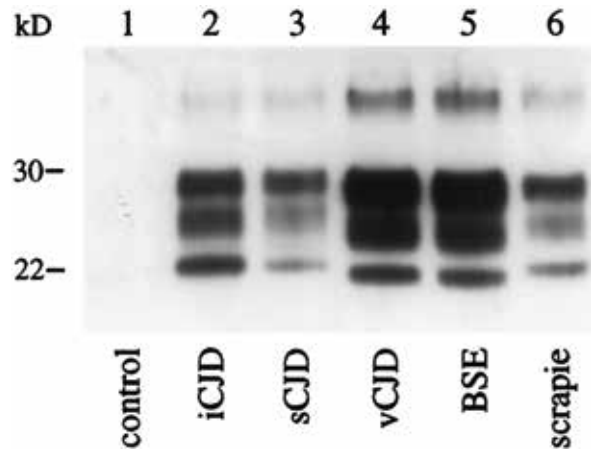
TVå Elisa-test och ett Western Blot-test godkändes för BSE-analyser av EU-kommissionen och en storskalig testverksamhet påbörjades i samtliga medlemsstater 2001. Den stora omfattningen var till viss del en reaktion på den starka konsumentoro och de stora politiska handelsproblem som upptäckten av BSE utanför Storbritannien hade åstadkommit, främst i Frankrike och Tyskland.

Atypisk BSE, H- och L-formen

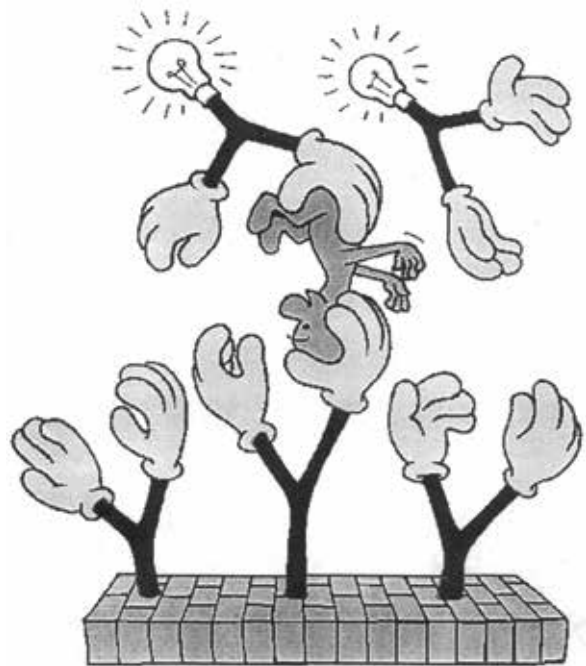
Ett inte ovanligt fenomen, som vi ser vid tester av stora populationer för en hitintills okänd sjukdom, är att med förfinad metodik och insamling av stora provmängder får vi ny kunskap, och det händer inte sällan att vi hittar sällsynta avvikande varianter av sjukdomen.

Det är vad som skedde i Europa när forskare genom Western Blot-metodik analyserade hjärnmaterial från BSE-infekterade kor. De såg helt nya mönster som inte överensstämde med den stabila profil som BSE-prioner alltid gav. Gemensamt för djuren med avvikande prionprofil var att de i relativt koålder var mycket gamla. Förändringarnas lokalisering i hjärnan var också annorlunda och liknade den som setts vid Nor98 hos får. Frågan väcktes om detta var spontana fall av Transmissibel spongiform encefalopati i likhet med sCJD hos människa. Idag är den teorin fastlagd. Den är med andra ord inte orsakad av smitta genom kontaminerat av kött- och benmjöl.

Det är sannolikt att sjukdomen funnits i kopopulationen långt före fallen av klassisk BSE, men eftersom den är sällsynt förekommande hos gamla kor, har djur med symptom troligtvis dömts ut på grund av hög ålder eller annan sjukdom. Först efter att avancerade tester för BSE har utvecklats och prionteorin etablerats var det möjligt att hitta dessa extremt sällsynta fall av H- och L-formen som kom att betecknas atypisk BSE. Det är inte osannolikt att atypiska BSE-fall då de ingick i kadaverätvinnningen till kött- och benmjöl, kunde ha varit källan till BSE-krisen. Det enda fall av BSE som påvisats i Sverige, 2006, var just den atypiska. Det var en äldre mjölkko född 1994. Hon uppvisade förlammningssymptom, vilket inte är en ovanlig åkomma hos mjölkkor, men svarade inte på gängse behandling

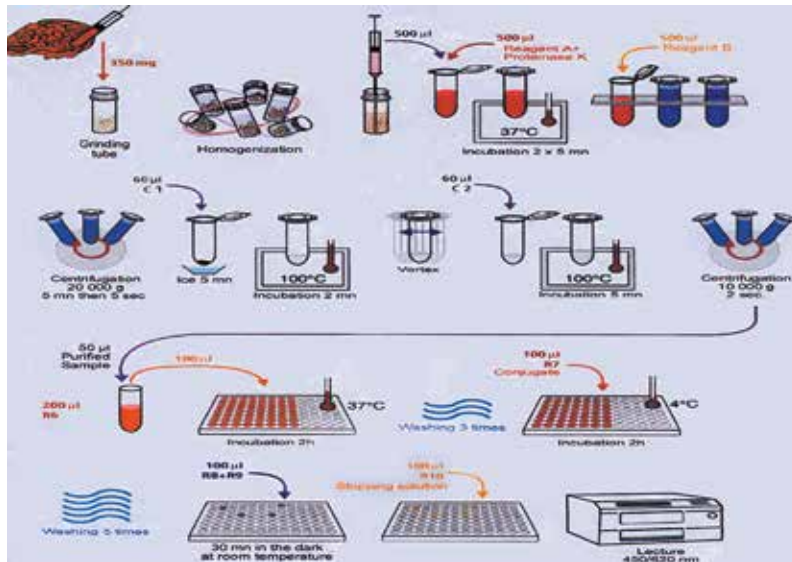


Figur 5. Western Blot. Proteinfraktioner som vandrar nedåt i en graderad gel fastnar på olika nivåer och bildar karakteristiska band. På bilden ses att vCJD och BSE proven visar identiska band medan de skiljer sig åt från scrapie, sCJD och iCJD. Foto: Lasmézas et al., PNAS, 2001.



Figur 6. Elisa – princip. Antikropp mot prionen fångar upp den lilla här gubblänkande prionen som synliggörs med ännu en antikropp som har en färgmarkering som kan läsas i ett optiskt instrument.

varvid hon blev avlivad och visade sig testa positivt för BSE. Vidare analyser både i Sverige och vid referenslaboratoriet för TSE-sjukdomar i EU fastställde diagnosen till atypisk BSE av H-typ, beskriven av D Gavier Widén och medarbetare (figur 8, sid 28).



Figur 7. Principskiss över det snabbtest som används i Sverige för att storskaligt testa hjärnmaterial från kor dels i normalslakt (idag äldre än 48 månader), dels sjuka och självdöda kor.

Avmagringssjuka hos hjortdjur, *Chronic Wasting Disease, CWD*

Avmagringssjuka hos hjortdjur, CWD, är en typ av spongiform encefalopati som först påvisades hos hägnade vilda idisslare i Wyoming och Colorado. Sjukdomen diagnostiserades 1967 först hos äsnehjort (*Odocoileus hemionus*), och senare hos nordamerikansk kronhjort (*Cervus elaphus nelsoni*) men är idag även känd hos andra arter av hjortdjur (*Cervidae*). Sjukdomen upptäcktes först hos djur som hölls i hägn, men är idag spridd över stora delar av USA och Kanada både i hägn och bland vilt levande hjortdjur. Sjukdomen smittar i direktkontakt mellan djur, men även indirekt via miljön. Prionerna utsöndras i saliv, urin och avföring och platser där djuren samlas, som utfodringsplatser och saltstenar, är hot spots för smittspridning. I likhet med scrapie smittar den också från mor till avkomma.

Incubationsperioden är i likhet med övriga TSE-sjukdomar lång, medelåldern för insjuknande djur är 3–4 år. De kliniska symptomen utvecklas gradvis under flera månader och kännetecknas främst av en fortlöpande avmagring som leder till utmärgling. Förändringar i djurens naturliga beteende både mot andra djur i gruppen och mot skötare kommer tidigt men kan vara svåra att upptäcka för en lekman. Drabbade djur blir alltmer apatiska med hängande huvud och slokande öron. Ökad törst med påföljande ökad urinavgång är vanligt och djuret uppehåller

sig gärna vid vattenkällan. Vinglighet, salivering och tandgnissling är också frekvent förekommande.

Försök att sanera hägn genom att slakta ut drabbade djur, vända stora schaktmassor med jord och vänta 12 månader innan nya djur sätts in har inte brutit smittkedjan eftersom prionerna är så extremt motståndskraftiga mot nedbrytning och ligger kvar länge i miljön.

Genom handel med hägnade hjortdjur inom USA och till Kanada har sjukdomen idag spritts till många andra delstater och har även exporterats med smittade hjortdjur till Sydkorea.

I Norge påvisades 2016 liknande, men inte helt överensstämmande, fall av avmagringssjuka hos vildren och även hos älg. De beskrivs som Nor16CWD. Även i Finland 2018, och i Sverige 2019, har det påträffat fall av avmagringssjuka hos älg som påminner om de fall som setts hos älg i Norge. Samtliga fall har påvisats hos äldre djur (över 10 år) och en hypotes som ännu inte är fastställd är att det eventuellt kan röra sig om hjortdjurens motsvarighet till sCJD, atypisk scrapie och atypisk BSE, det vill säga spontant uppkomna förändringar.

Felin spongiform encefalopati, FSE

I Storbritannien har sjukdomen Felin spongiform encefalopati (FSE) beskrivits hos ett 60-tal domes-

Characterization of an atypical type-H BSE case in Sweden

D. Gavier-Widén¹, L. Renström, M. Nöremark¹, L. Ottander¹, B. Klingeborn¹, T.J. Vulin², T. Baron², M. Stack³, M. Chaplin³, J.P.M. Langeveld⁴, J. Richt⁵

SVA, Uppsala, Sweden (1), ATNC Unit, AFSSA-Lyon, France (2), VLA, Weybridge, UK (3), CIDC-Lelystad, The Netherlands (4), National Animal Disease Center, Ames, Iowa, USA (5)



Introduction: Sweden detected its first case of BSE in a 12-years-old mixed-Charolais cow in 2006. The cow was in late pregnancy, had shown difficulties in rising for 2 weeks and was euthanized.

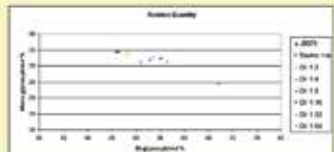
Rapid test: (Biorad TeSeE ELISA) gave a positive result in repeated testings, with OD values between 2,42 and 3,22 (cut-off 0,22).

Western blot conducted in parallel at SVA-Uppsala, VLA-Weybridge, AFSSA-Lyon and CIDC-Lelystad showed:

1. Higher molecular weight of the unglycosylated band than in typical BSE.
2. More evenly distributed relative quantities of PrP^{Sc} in the di- and mono-glycosylated bands.
3. Excellent binding of 12B2 antibodies, clear binding of P4.
4. Higher level of PK sensitivity than in typical BSE.



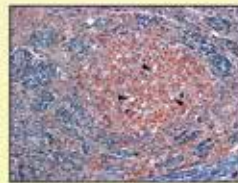
AFSSA-Lyon WB shows reactivity with 12B2, P4 and SHA31 antibodies. Note the higher MW of the unglycosylated band.



Relative Quantity of PrP^{Sc} derived from OIE Western blot dilution series conducted at the VLA, Weybridge.

Conclusion: the molecular features of PrP^{Sc} in the Swedish case shows differences with classical BSE and are in accordance with descriptions of atypical type-H BSE that occurs in old cattle ("H" refers to the higher molecular weight of the unglycosylated band).

Immunohistochemistry (IHC): fine punctate deposits of PrP^{Sc} with coarse granules in certain areas were observed throughout the neuropil with several primary antibodies. A few neurons showed peri-neuronal depositions. No other PrP^{Sc} types were observed.



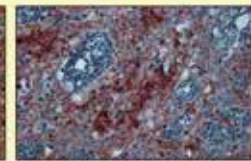
Primary antibody: F89. Nucleus of the solitary tract. Arrows: neuropil vacuoles



Primary antibody: 12F10. Nucleus of the spinal tract of trigeminal nerve



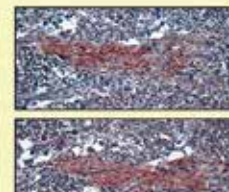
Primary antibody: F89. PrP^{Sc} granules in the nucleus of the spinal tract of trigeminal nerve.



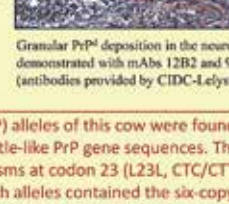
Primary antibody: P4. Coarse PrP^{Sc} granules in the nucleus of the spinal tract of trigeminal nerve



Primary antibody: P4. Granular deposits demarcating the neuronal perikarya. Spinal cord.



12B2



94B4

Granular PrP^{Sc} deposition in the neuropil demonstrated with mAbs 12B2 and 94B4 (antibodies provided by CIDC-Lelystad)

Genetic study: The prion protein (PrP) alleles of this cow were found to be normal, i.e. having unremarkable cattle-like PrP gene sequences. The animal had synonymous polymorphisms at codon 23 (L23L, CTC/CTT) and codon 78 (Q78Q, CAG/CAA), and both alleles contained the six-copy octapeptide repeat region. (Study conducted at NADC, Ames, Iowa.)

Doctors Gavier-Widén
NATIONAL VETERINARY INSTITUTE
751 89 Uppsala, Sweden
tel: 018-47 4 215
fax: 018-20 91 62
e-post: doktor@sva.se
internet: svainstitut.se



NVI
NATIONAL VETERINARY INSTITUTE

Figur 8. Sveriges första fall av BSE var av den så kallade atypiska H-varianten.

ticerade katter av Wyatt med flera 1991. Ett fall vardera har även påvisats i Norge, Lichtenstein och Nordirland. Det finns inga klart utredda smittvägar, men det troligaste är via kattmat innehållande BSE-kontaminerat kött- och benmjöl. Efter att kött- och benmjöl förbjudits i fodertillverkning tycks sjukdomen ha klingat av.

Symptombilden hos drabbade djur kunde variera. Ett gemensamt drag var dock en ökad känslighet för yttre stimuli i form av oväntade ljud, ljus och beröring. Förutom allmän ökad känslighet sågs även hos vissa katter vinglighet, onormal huvudhållning, kraftig salivering, tvångsmässiga tuggrorelser, ökad törst och urinavgång, tvångsmässigt putsande och kliande vilket ledde till skador i pälsen. Vissa individer visade även ökad aggressivitet alternativt ökad tillgivenhet eller totalt upphörd kontakt med omvärlden.

Även stora kattdjur i djurparker – lejon, tiger, puma, ozelot och gepard – har insjuknat i FSE i Storbritannien, Frankrike, Australien och Irland. Sjukdomen i parkerna kunde med stor sannolikhet härledas till utfodring med BSE-smittat slaktmaterial.

Transmissibel minkencefalopati, TME

TME är en sällan förekommande, dödlig neurologisk sjukdom hos farmad mink. Den rapporterades första gången i USA år 1947 på en minkfarm i Wisconsin. Under åren därefter och fram till 1985 rapporterades ett antal utbrott dels i Wisconsin, dels i Minnesota, Idaho och Ontario. Smittkällan har ansetts vara TSE-kontaminerat foder. Det senast beskrivna utbrottet var i USA 1985, hos mink som utfordrats med självdöda mjölkkor, så kallade "downer cows". Experimentell utfodring med scrapie- och BSE-infekterat foder visade att endast vissa typer av scrapieprioner gav upphov till sjukdomen medan BSE-infektion gav genomslag i samtliga fall. Utbrott av TME har även rapporterats från Finland 1965, Östtyskland 1970 och Ryssland 1974.

Inkubationstiden ligger mellan 7 och 22 månader, beroende på hur väl anpassade prionerna är till mink. Sjukdomsförloppet är smygande och djuren

visar först ett avvikande beteende som kan vara svårt att upptäcka om man inte är en van skötare. Därefter blir minkarna alltmer överkänsliga för ljud, ljus och beröring, lättretliga och aggressiva. Efter ett par dagars sjukdom minskar aptiten och djuren blir vingliga. Döden inträffar cirka två till sju veckor efter att de kliniska symptomen debuterat.

Camel Prion Disease, CPD

I juni 2018 publicerade Babelhadj och medarbetare de första fallen av Transmissibel spongiform encefalit hos dromedar (*Camelus dromedarius*) i Algeriet. Sjukdomen är långsamt förloppande och kliniska symptom ses hos djur äldre än åtta år.

Under de senaste tio åren har besättningar med farmade dromedarer vuxit snabbt i sydöstra Algeriet och är idag en viktig inkomstkälla vad gäller både kött- och mjölkproduktion. Slakteriet i Ourgala är landets största slakteri för dromedarer och där hade man under en femårsperiod sett ett ökat antal djur med neurologiska symptom vid besiktning före slakt. Förutom avmagring reagerar djuren på beröring och yttre stimuli, är aggressiva och har balans- och rörelsesvärigheter. Djurägarna har rapporterat att de förutom de ovan beskrivna symptomen, som utvecklas långsamt under en period på 3–8 månader, även sett aptitlöshet och tilltagande svårighet att gå.

Vid undersökning av hjärnpreparat från tre dromedarer med neurologiska symptom diagnostiserades histopatologiska förändringar som överensstämde med scrapie och BSE. Vid fördjupade biokemiska analyser som Western Blot konstateras att de dromedarspecifika prionerna inte var av samma typ som vare sig scrapie eller BSE.

Orsak och smittvägar för CPD är fortfarande inte kartlagda och inte heller utbredning då övervakningssystem saknas i dagsläget.

Experimentella infektioner

Utöver de ovan beskrivna sjukdomarna, som alla har observerats under "naturliga" omständigheter, har prionsjukdomar i studiesyfte under experimentella förhållanden kunnat överföras till andra arter.



BSE-proven kommer till laboratoriet i plaströr och prepareras för vidare analys. Foto: SVA:s arkiv.

Olika varianter av TSE-sjukdomar hos djur – hur sjukdomsövervakning bidrar till förståelse

Maria Nöremark

Veterinär, doktor i veterinärmedicinsk epidemiologi. Arbetade 1999–2001 på Jordbruksverket under en av de stora BSE-kriserna och har efter det fortsatt att arbeta med frågor relaterade till övervakning av TSE-sjukdomar hos djur på Statens veterinärmedicinska anstalt. Har deltagit i internationella forskningsprojekt om scrapie-epidemiologi och är också medlem i EFSA:s TSE-nätverk.

Det finns stor skillnad mellan olika TSE-sjukdomar och hur de sprider sig mellan individer inom en art. Detta är en avgörande kunskap när det gäller förebyggande, kontroll och förståelse av innebörden av att ett positivt fall påvisas. För att upptäcka nya fall krävs ofta att man letar aktivt, men även då kan faktorer som vilken analysmetod som används, vilka och hur många djur som provtas (kategori och ålder) och slutligen hur noggrant man går vidare efter inledande positiva tester, påverka vad man hittar.

Lika men ändå väldigt olika

Även om de olika prionsjukdomarna hör till en och samma ”familj”, så finns det stora skillnader mellan hur de sprids från en individ till en annan. Scrapie hos får och get, som har varit känd i mer än 250 år, sprids från djur till djur, bland annat genom stora mängder prioner i fostervätskor som kan kontaminera beten i samband med lamning. På motsvarande sätt sprids avmagringssjuka hos hjorddjur genom att prioner utsöndras i saliv, urin och avföring och finns kvar i miljön under lång tid. Klassisk BSE sprids däremot inte direkt mellan djur, utan där skedde spridning via foder innehållande kött- och benmjöl tillverkat av nötkreatur med BSE. På humansidan har det sedan länge varit känt att sCJD uppstår spontant, det vill säga, utan känd orsak.

För att förstå hur olika prionsjukdomar kan kontrolleras, bekämpas och förebyggas är det nödvändigt att förstå hur de uppstår och hur de sprids mellan individer. De analysmetoder som finns kan påvisa förekomst av prioner och utbredning av ska-

dor i hjärnan och experimentella infektioner av försöksdjur kan ge ledtrådar om spridning. Men analysmetoderna kan i sig själva inte svara på hur spridningen mellan individer går till. För att förstå detta krävs studier av hur sjukdomen uppträder bland djur eller människor i sin ”naturliga miljö”.

Upptäcker av nya prionsjukdomar hos djur

De senaste två årtiondena har nya varianter av TSE-sjukdomar upptäckts hos nötkreatur, får, getter och hjorddjur – varianter som skiljer sig från tidigare kända TSE-sjukdomar inom respektive art. Först genom omfattande övervakningsprogram med provtagning av stora mängder djur har det utkristalliserat sig hur de nya skiljer sig från de tidigare kända varianterna av sjukdomarna. Men innan detta blivit klarlagt har hanteringsåtgärderna fått utgå från kunskap om de redan kända varianterna av sjukdomarna inom respektive art.

Fåren och scrapie

Den första händelsen gällde fåren. År 1998 upptäcktes en ny variant av scrapie i Norge som fick namnet Nor98. I Sverige påvisades det första fallet 2003. Inledningsvis hanterades sjukdomen på samma sätt som klassisk scrapie eftersom det förutsattes att den var smittsam mellan djur. Det betydde att hela besättningar avlivades, gårdarna sanerades och sattes under fleråriga restriktionsperioder då de inte kunde återinsätta får. Det var känt att smittan kan kvarstå länge i miljön, och man ville inte riskera att de nya djuren skulle insjukna.

Det första svenska Nor98-fallet upptäcktes inom ramen för en omfattande scrapieövervakning som infördes inom EU 2002. Den baserades på provtagning av djur som dött eller avlivats på grund av annan sjuklighet, eller skickats till slakt. På motsvarande sätt började också andra länder rapportera fall av Nor98 som de upptäckt i övervakningen.

Inför en scrapiekonferens i Norge 2005 ombads jag presentera en sammanställning av läget och jag samlade därför in data från de länder som omfattades av övervakningen. Det visade sig när jag analyserade data att upptäckten av fall var beroende av vilken testmetod som användes och det vara bara en av de godkända metoderna som upptäckte Nor98.

När denna nya insikt togs med i den vidare analysen av data visade det sig att Nor98 följde ett helt annat epidemiologiskt mönster jämfört med klassisk scrapie. Mönstret för Nor98 var mer likt mönstret för sCJD hos människa, det vill säga sporadiska fall som är relativt jämnt fördelade i populationen oavsett vilket land det handlar om. Detta till skillnad från klassisk scrapie som visar upp ett mönster av en smittsam sjukdom, med stora skillnader i förekomst i olika populationer. Då väcktes hypotesen om att Nor98 kanske var en spontant uppkommen sjukdom hos får.

Hypotesen uppfattades vid tillfället som mycket kontroversiell och jag har varken förr eller senare fått så skarpt mothugg efter att ha presenterat resultat på en internationell konferens. Men de preliminära fynden undersöktes vidare i ett internationellt forsknings-samarbete där vi genomförde en mer omfattande datainsamling över en längre tidsperiod. Resultaten av de nya studierna gav stöd för hypotesen, men trots detta tog det ett antal år innan resultaten vann acceptans och internationell lagstiftning anpassades för att återspegla skillnaderna mellan de olika varianterna av scrapie.

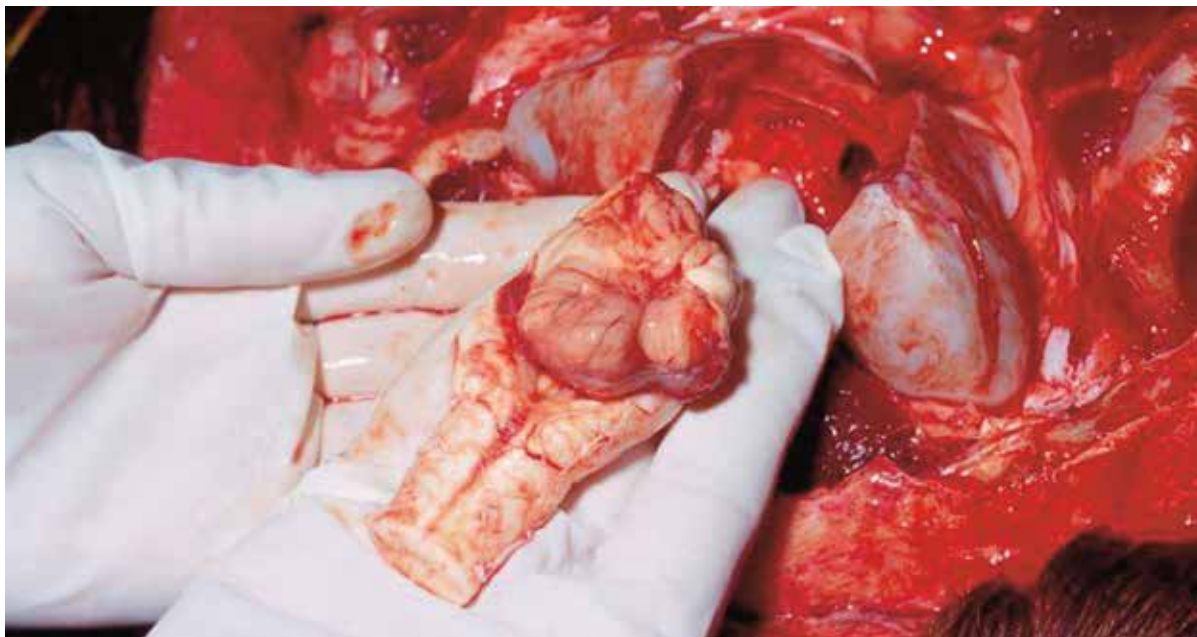
I sammanhanget är det också relevant att påpeka att trots att Nor98 inte förefaller smitta direkt mellan djur i en flock, så kan den experimentellt överföras från ett djur till ett annat. Benämningen ”atypisk scrapie” används mer eller mindre synonymt med Nor98. Allteftersom omfattande scrapieövervakning genomförts i flera länder har atypisk scrapie påvisats i flera länder, men möjligheten att upptäcka förekomst av sjukdomen är starkt kopplad till övervakningens utformning.

BSE är väl ändå BSE...?

Nästa djurslag på tur var nötkreaturen. Klassisk BSE upptäcktes 1986 och genom studier framkom att spridningen skedde genom foder innehållande kött- och benmjöl, som sågs som en värdefull proteinkälla. Genom att kor som dött i BSE gått in i foderkedjan smittades nya djur och sjukdomen fick spridning till flera länder genom handel med kött- och benmjöl och djur som bar på smittan men ännu inte insjuknat.

Åtgärder vidtogs stegvis för att förhindra spridning, bland annat restriktioner för användning av kött- och benmjöl, och för att följa upp hur väl förbuden fungerade infördes mycket omfattande provtagning av nötkreatur. Provtagningen riktade in sig på djur som självdött eller avlivats, men omfattade även provtagning i samband med slakt (det sistnämnda var delvis en konsumentpolitisk åtgärd).

Efter en tid med omfattande övervakning kom enstaka rapporter om fall som uppvisade diagnostiska skillnader från de fall som tidigare var kända. Det rörde bland annat skillnader i hur skadorna såg ut i hjärnan. De benämndes ”atypisk BSE”, för att skilja den från den tidigare kända varianten av BSE som därefter benämndes ”klassisk BSE”. Det hitintills enda fallet av BSE som påvisats i Sverige, år 2006, var ett sådant atypiskt fall. På motsvarande sätt som för fåren antogs inledningsvis att de atypiska fallen hörde till samma smittkedja som klassisk BSE och de hanterades lagstiftningsmässigt och åtgärds-mässigt på samma sätt. Men allteftersom tiden gick och effekten av åtgärderna fick fullt genomslag och fallen av klassisk BSE kraftigt minskade blev det tydligt att förekomsten av atypisk BSE följde ett annat mönster. Återigen var mönstret mycket mer likt sCJD hos människa och idag är det allmänt accepterat att atypisk BSE uppstår ”spontant” (utan känd orsak) hos ett fåtal äldre nötkreatur. Lagstiftningen har därför anpassats därefter.



Hjärnstam från nötkreatur för BSE-analys. Foto: SVA:s arkiv.

På motsvarande sätt som för atypisk scrapie kan atypisk BSE experimentellt överföras till andra nötkreatur. Det har också visat sig att sjukdomen vid experimentell överföring kan ta sig olika uttryck och kan också ge upphov till sjukdom som är lik klassisk BSE. Baserat på detta har teorin väckts att själva ursprunget till klassisk BSE var spontant uppkomna fall av atypisk BSE som hamnade i foderkedjan.

Älgarna och avmagringssjuka

Nu till det tredje och sista exemplet som gäller avmagringssjuka hos hjortdjur, eller *Chronic Wasting Disease* (CWD) som sjukdomen benämns på engelska. CWD har varit känt i Nordamerika sedan slutet av 1960-talet och sedan dess har fått en omfattande spridning i Nordamerika.

År 2016 upptäcktes sjukdomen för första gången i Europa, hos vildren i Norge som obducerades inom ramen för ett forskningsprojekt. Upptäckten ledde till omfattande övervakning av CWD och samma år upptäcktes de första fallen bland älg i Norge. Det ledde till beslut om en EU-reglerad övervakning i medlemsstater med ren eller älg, däribland Sverige och 2019 upptäcktes de första tre fallen bland älg i Sverige. I Norge sågs redan då de första fallen bland

älg upptäcktes, att de skiljde sig från fallen bland ren, som mer liknade den variant som tidigare beskrivits från Nordamerika. I skrivande stund är det för tidigt att dra några slutsatser, men gemensamt för älgfallen är att samtliga har upptäckts bland äldre djur och testerna har varit positiva på prover från hjärnstam, men inte kroppslymfknotor vilket indikerar att prionerna inte är spridda i kroppen. Hypotesen har väckts att fallen hos äldre älgar skulle kunna vara en spontant uppkommen variant av CWD. En mer omfattande övervakning har införts i områden runt positiva fall, men till dags dato är analyserna inte klara och det går ännu inte att dra säkra slutsatser.

Hur man letar påverkar vad man hittar

När det gäller sjukdomar hos djur som förekommer i låg frekvens och med otydlig symptombild, till exempel atypisk BSE, kan man inte förvänta sig att de upptäcks om man inte aktivt letar efter dem. Det finns flera orsaker till detta; enstaka djur som avlivas eller dör obduceras sällan och för att upptäcka TSE-sjukdomar måste man leta särskilt. Från exemplen ovan framgår det att enstaka fall visserligen har upptäckts innan det funnits storskalig övervakning, men det är först genom omfattande provtagning

som en större mängd fall har påvisats och mönster har börjat utkristalliseras.

Exemplet med atypisk scrapie visar också att val av analysmetod påverkar upptäckt och när det gäller avmagringssjuka så påverkas upptäckter också av vilka vävnader från djuret som analyseras. Detta eftersom vissa individer är positiva i hjärnstam men inte lymfknutor och tvärtom. En övervakning som analyserar både hjärnstam och lymfknuta från samma individ ger därmed större möjlighet att upptäcka fall.

Vad gäller analysmetoderna så genomförs oftast först en typ av test som ger svar på om djuret har TSE-sjukdom eller inte, medan det för att skilja ut vilken variant det rör sig om krävs ytterligare analyser. I ett land eller region där en prionsjukdom är vanligt förekommande är det inte alltid man går vidare med analys i nästa steg, man nöjer sig med resultatet i den första testomgången och avvikande fall förblir oupptäckta.

Det är inte heller bara antalet djur som provtas som avgör om man hittar fall eller inte, det är också avgörande vilka djur som provtas. Flera studier har visat att sannolikheten att hitta TSE-sjukdomar ökar om man undersöker djur som självdött eller avlivats, jämfört med om till synes helt friska djur provtas i samband med slakt.

Inkubationstiden är lång för prionsjukdomar och särskilt de varianter som beskrivits ovan har påvisats hos äldre djur. Därför spelar också åldern på de provtagna djuren roll för sannolik-

heten att hitta sjukdomen och åldersstrukturen i populationen kommer också att påverka förekomsten av sjukdomen. Om endast en liten andel av djuren uppnår den ålder då sjukdomen debuterar så kommer färre individer att utveckla den. I sammanhanget kan nämnas att förekomsten av atypisk scrapie och atypisk BSE visar betydande skillnader. Atypisk scrapie är relativt vanligt förekommande hos får, medan atypisk BSE är förhållandevis långt mer ovanligt hos nötkreatur.



Provpreparering av hjärnstam för BSE-analys.
Foto: SVA:s arkiv.

Varför är det viktigt att förstå skillnaderna?

Som nämnts ovan är det viktigt att förstå hur en sjukdom sprids för att kunna vidta relevanta och korrekta åtgärder för att förebygga och bekämpa sjukdomen – men också för att förstå innebörden av nya påvisade fall. Som ett första exempel kan vi ta klassisk BSE som spridits via foder innehållande kött- och benmjöl från BSE-sjuka djur. När smittvägen blivit klarlagd infördes omfattande åtgärder för att förhindra att nötkreatur fick i sig smittat foder. Övervakningen har varit ett sätt att följa epidemins utveckling och se att åtgärderna har varit verksamma. Fortsatta fynd av positiva fall av klassisk BSE, födda efter de första foderförbudena, medförde att förbudena utökades då det var tydligt att de första åtgärderna inte varit tillräckligt omfattande för att få full effekt.

Däremot står det nu klart att atypisk BSE kan uppstå spontant och fynd av atypisk BSE betyder inte att det finns problem i foderkedjan. Men vetenskapen om att atypisk BSE uppstår spontant och vetenskapen om att atypisk BSE kan orsaka BSE hos andra individer innebär också att ett konstant ”hot” mot foderkedjan är identifierat. Ett fortsatt förbud mot användning av proteiner från nötkreatur i foder till nötkreatur är därför nödvändigt trots att epidemin av klassisk BSE är bekämpad.

På motsvarande sätt vet vi idag att det inte är nödvändigt att avliva och sanera besättningar vid påvisande av atypisk scrapie, det är inte heller relevant med internationella handelsrestriktioner för att hindra spridning av sjukdomen eftersom den uppstår spontant men inte visar tecken på att spridas inom besättningen.

TSE-övervakningen av djur i Sverige över tid

Nötkreatur

År 1996 infördes obligatorisk anmälningsplikt av djur med symptom på BSE. Två år senare infördes inom EU krav på obligatorisk övervakning av BSE (Direktiv 98/272/EG). För Sveriges del innebar det provtagning av minst 60 nötkreatur per år som uppvisade kliniska symptom på neurologisk sjukdom.

I och med att nya testmetoder som möjliggjorde storskalig provtagning blev tillgängliga runt millennieskiftet, i kombination med den stora BSE-krisen i EU, infördes krav på mer omfattande provtagning av nötkreatur från januari 2001 (först genom änd-

ringar i Direktiv 98/272/EG därefter i Förordning 2001/999/EG, med ändringar). Det kan tilläggas att inledningsvis planerades provtagning av ett mer begränsat antal djur (2 500 för Sveriges del), men provtagningens omfattning utökades kraftigt på grund av den pågående krisen och kom att omfatta samtliga självdöda och avlivade nötkreatur över två års ålder, samt ett urval på 10 000 nötkreatur över 2,5 års ålder i normalslakt årligen. I de flesta EU-länder infördes redan under våren 2001 krav på provtagning av samtliga nötkreatur över 2,5 års ålder i normalslakt. Detta var i mångt och mycket en konsumentpolitisk åtgärd. I några länder (Finland, Sverige och Österrike) där risken för förekomst av BSE bedömts vara osannolik men inte utesluten, bibehölls inledningsvis kraven på provtagning i normalslakten till att omfatta ett urval och inte samtliga djur.

I och med att Sverige påvisade ett fall av atypisk BSE 2006, beslöts att omgående införa generell provtagning i normalslakt, detta trots att EU redan då flaggade för att dra ned på provtagningen och inte ställde krav på Sverige att ta prover. Det var en politisk fråga.

Därefter har kraven på provtagningen stegvis minskat, dels genom höjande av åldersgränser för provtagning, dels genom minskning av kategorier av djur. I de flesta länder har idag provtagning i normalslakten upphört. Förändringarna har föregåtts av riskvärderingar av situationen i de olika EU-länderna, och länder där risken har bedömts vara lägre har kunnat minska provtagningen tidigare.

Parallellt med övervakning reglerad av EU har det också inom OIE funnits krav på provtagning för att kunna uppnå och bibehålla status som land med ”försumbar risk”, vilket har varit relevant för handel. OIE:s krav har varit baserat på ett poängsystem, där olika kategorier av djur som provats har gett olika poäng. Djur som visat symptom på BSE har gett mest poäng, därefter självdöda, sjuka eller avlivade djur och minst poäng har djur i normalslakten gett. Detta är baserat på kunskapen om att i länder där sjukdomen förekommer är det större sannolikhet att påvisa fall bland djur som på något sätt är sjuka, än bland de som är tillsynes helt friska.

För att ge en bild av omfattningen på övervakningen i Sverige kan nämnas att 2007, ett av de år då vår provtagning var som mest omfattande, undersöktes 189 471 nötkreatur, varav 16 500 var djur

som avlivats eller självdött och provtogs i samband med obduktion eller destruktion.

Till dags dato har inget fall av klassisk BSE påvisats i Sverige.

Får och get

På grund av oron för att BSE kunde förekomma i får- och getpopulationen (får och getter hade fått samma foder som nötkreatur och experimentella infektionsstudier visade att får var mottagliga för BSE och utvecklade symptom som inte kunde skiljas från scrapie) infördes 2002 krav på omfattande provtagning av får och getter (även detta reglerat genom Förordning 2001/999/EG med ändringar). Antalet får och getter som årligen ska provtas har varierat över tid. Periodvis har normalslakt omfattats i varierande grad och i och med att ett fall av BSE konstaterades hos get ökade kravet på provtagning och omfattade under en tid även samtliga getter i slakt.

En annan åtgärd som infördes inom EU för att förhindra förekomst av BSE hos får och sedermera för att bekämpa scrapie, var krav på obligatoriska avelsprogram. Då sådan avel bedömdes ge negativa konsekvenser för den svenska fårpopulationen (det var låg förekomst av de gener som ger motståndskraft och avelsbasen hade blivit smal, samtidigt som det var okänt vilka konsekvenser det skulle få att göra ett avelsurval baserat på en specifik gen) införde Sverige istället i dialog med fårnärningen ett natio-

nellt program som innebar omfattande åtgärder vid eventuellt påvisande av scrapie samt provtagning av samtliga får och getter över 18 månaders ålder som självdött eller avlivats och skickats för destruktion. Genom åren har mer än 75 000 får och getter undersökts för scrapie i Sverige.

Efter 1968 har inga fall av klassisk scrapie (eller BSE) påvisats hos får eller get. Däremot har över 50 fall av atypisk scrapie påvisats hos får och som antas vara spontant uppkomna hos äldre djur.

Hjortdjur

Mellan 2007 och 2010 fanns inom EU ett tillfälligt krav på begränsad provtagning av hjortdjur. Anledningen var att hjortdjur också utfodrats med foder innehållande kött- och benmjöl och en farhåga fanns att BSE skulle förekomma hos hjortdjur. I och med att avmagringssjuka, CWD, påvisades i Norge 2016 infördes krav på övervakning i länder med populationer med ren eller älg, däribland Sverige. För Sveriges del innebär det under perioden 2017–2020 provtagning av minst 6 000 hjortdjur – älg, ren, kronhjort och rådjur. Dovhjort omfattas i begränsad utsträckning.

Tre fall av CWD har påvisats bland äldre älgar i Sverige. En teori som ännu inte bekräftats är att även dessa fall skulle kunna handla om en spontant uppkommen variant hos äldre djur.

Kött- och benmjöl i BSE-krisens epicentrum

Stig Widell

Agronom, Jordbruksverkets foderexpert. Bedriver idag efter pensioneringen konsultverksamhet. Representerade Sverige i EU:s Kommissions- och Rådsarbetsgrupper för lagstiftning under hela BSE-kristiden och var ledande expert inom TSE-lagstiftning.

Inblandning av kött- och benmjöl i fodret till mjölkkor var under hela 1900-talet en beprövad metod i syfte att öka mjölkproduktionen genom att höja proteinhalten i utfodringen samtidigt som man tog tillvara en proteinkälla. Föga anade man då att det skulle komma en tid då denna praxis ledde till stort lidande både för kor och människor, handelshinder och en omfattande lagstiftning.

Nedan ges en genomgång av de olika bakomliggande orsakerna till krisen och vilka steg och mått som togs inom EU med en alltmer rigorös lagstiftning för att dämpa konsumentoro och säkra livsmedelshanteringen. En lagstiftning som då BSE-fallen avklingade också kom att ändras. Men det är viktigt att minnas och förstå de olika skeendena, riskerna och konsekvenserna så att detta aldrig ska upprepas.

Åtgärder vidtagna i Storbritannien

Varför skedde inledningen av utbrottet vid just denna tidpunkt, det vill säga runt 1985/1986? Kött- och benmjöl hade använts som foderråvara, även till idisslare, åtminstone sedan andra världskriget, förmodligen redan på tidigt 1900-tal. Då kött- och benmjöl uppfattades som en värdefull råvara i fodret kunde en inblandning av upp till 4 procent förekomma även i idisslarfoder och gärna till unga kalvar. BSE visade sig vara närbesläktat med scrapie. Om BSE hade uppstått som ett resultat av inblandning av kroppar från scrapiefår vid tillverkningen av kött- och benmjöl i Storbritannien så borde BSE ha upptäckts tidigare eftersom scrapie funnits i landet sedan lång tid tillbaka. Då inkubationstiden för BSE har uppskattats till ca 5 år måste en förändring när det gäller kött- och benmjöl ha inträffat i slutet av 1970-talet. Man vet inte vad orsaken kan ha varit, men tre teorier har nämnts:

1. Att antalet får ökade avsevärt i förhållande till antalet nötkreatur.
2. Att incidensen scrapie ökade markant i fårpopulationen.

3. Förändringar i tillverkningen av kött- och benmjöl.

En kartläggning av hur tillverkningen av kött- och benmjöl (så kallad rendering, det vill säga en separation av fasta beståndsdelar, fett och vatten) gått till i Storbritannien under andra halvan av 1970-talet har visat att förändringar i processen faktiskt hade ägt rum.

Tidigare hade processen bestått i att en första utsmältning av fett skedde genom upphettning till ca 95°C av köttmassan, följt av utpressning av fett. Fett fanns dock fortfarande kvar i den fasta fraktionen (presskakan). För att få ut så mycket fett som möjligt tillsattes därefter lösningsmedel (framförallt bensen, heptan, hexan) till den fasta fraktionen, följt av ytterligare upphettning med ånga för att få bort lösningsmedlet. Kvar blev ett kött- och benmjöl med högt proteininnehåll och lågt fetthinnehåll.

I slutet av 70-talet pressades tillverkningen av dålig lönsamhet och eftersom kött- och benmjöl och tillsatt animaliskt fett ofta ingick i samma foder ansåg man det onödigt att eftersträva så lågt fett-

innehåll som möjligt i kött- och benmjöl. Därför upphörde man med extraktionen av fett genom tillsats av lösningsmedel och som följd upphörde även den andra upphettningen. Resultatet blev ett kött- och benmjöl med lägre proteininnehåll och högre fetthalt och som också var "skonsammare" behandlat. Att upphöra med användningen av lösningsmedel innebar också ett arbetsmiljöproblem mindre då explosioner orsakade av lösningsmedel inträffat i fabriker.

En annan förändring i tillverkningen som ägde rum under 1970-talet var att den tills då förhärskande batch-tekniken i stor omfattning ersattes av en kontinuerlig process. Den "skonsammare" behandlingen av kött- och benmjöl hade enligt vissa teorier inneburit att prionerna, som visserligen är motståndskraftiga mot många kemiska och fysikaliska behandlingar, nu ändå i högre grad kunde vara fortsatt aktiva och att en ökad ansamling av prioner ägde rum genom det kretslopp som kött- och benmjöl i fodret innebar. Jämförande tester i laboratorium under 1990-talet gav dock till resultat att de slojade processtegen med användning av lösningsmedel följt av ytterligare upphettning enligt tidigare brittisk modell endast hade en begränsad effekt på reduktionen av smittämnet. Sannolikt berodde utbrottet av BSE i Storbritannien i mitten 1980-talet på ett flertal olika samverkande faktorer, där en faktor förmodligen var den kraftiga ökningen av antalet får (och därmed får med scrapie). Under sådana förhållanden kunde upphörandet med användning av lösningsmedel vara en annan bidragande faktor.

Under andra halvan av 1980-talet eskalerade BSE-utbrotten vilket fick till följd att en allt större mängd potentiellt kontaminerat kött- och benmjöl också användes i foder till idisslare. Denna spiral fick pågå tills man i Storbritannien införde ett förbud i juli 1988 mot utfodring av idisslare med protein som härrör från idisslare. Detta förbud bröt sannolikt den katastrofala ökningen av antalet fall per år med en toppnotering i antal BSE-utbrott i januari 1993, för att därefter minska. Den långa inkubationstiden var orsak till fördröjningen. Antalet fall per år borde dock ha minskat i snabbare takt efter 1992 än vad som skedde i verkligheten. Orsaken till att så inte skedde får sannolikt tillskrivas bristande kontroll på efterlevnad från myndigheternas sida. Exempelvis kunde idisslare fortfarande få kontaminerat kött- och benmjöl i sitt foder då det

var tillåtet att använda kött- och benmjöl innehållande protein från idisslare i tillverkningen av foder till icke idisslare. Dessutom fick foder till idisslare och icke idisslare fortsatt tillverkas i samma tillverkningslinje i en foderfabrik.

En annan katastrofal underlåtenhet från myndigheternas sida var det faktum att kontaminerat kött- och benmjöl även efter 1988 kunde föras ut lagligt ur Storbritannien till andra medlemsstater och tredje länder, där det kunde användas i idisslarfoder utan några lagliga hinder. Detta medförde att BSE-prioner fördes ut över världen och det är en samlad vetenskaplig bedömning att sjukdomen hade sitt ursprung i Storbritannien och därifrån spreds via smittade nötkreatur och kontaminerat kött- och benmjöl. Irland fick sitt första fall 1989 och andra EU-länder som drabbades hårt var Portugal, Frankrike, Spanien och Tyskland.

Den kraftiga ökningen av BSE-fall i början av 1990-talet i Storbritannien var mycket oroande. Inom EU infördes 1994 förbud mot att använda kött- och benmjöl av däggdjursursprung i foder till idisslare inom hela EU, således också även i Storbritannien. Men där gick myndigheterna snart ett steg längre då det i mars 1996 infördes ett förbud mot att använda kött- och benmjöl av däggdjursursprung i foder till alla lantbrukets djur. Verkligheten visade att de förbud som tidigare införts var bristfälliga liksom kontrollen av efterlevnad.

Åtgärder vidtagna i Sverige före EU-medlemskapet

Kadaverförbud

I Sverige infördes den 1 januari 1986 det så kallade kadaverförbudet (LSFS 1985:35). Förbudet innebar att det var förbjudet att använda material från självdöda eller avlivade men ej uppslaktade djur i foder till andra djur än pälsdjur eller djurparksdjur. Förbudet gällde även bearbetade produkter såsom kött- och benmjöl och fett och grundade sig på etiska bevekelsegrunder snarare än smittskydd. BSE var vid denna tidpunkt ett i stort sett okänt begrepp. Likväl kom förbudet att ha en positiv inverkan på bedömningen av Sverige som ett land med låg BSE-risk långt senare på så sätt att alla djurkroppar som inte genomgått en adekvat veterinärkontroll automatiskt hade exkluderats från foderkedjan.

Detta förbud var en central fråga i Sveriges förhandlingar om medlemskap i EU och Sverige lyckades förhandla sig till en fyraårig övergångsperiod med start vid medlemskapet 1 januari 1995. Innebörden var att även allt infört foder och infört kött- och benmjöl skulle åtföljas av intyg som visade att produkten ifråga inte var framställd av "kadaver".

Före Sveriges EU-inträde 1995 fanns kravet på införseltillstånd från behörig myndighet i varje enskilt fall för att import av kött- och benmjöl från andra länder skulle kunna genomföras. När BSE-krisen eskalerade i Storbritannien under andra halvan av 1980-talet resulterade detta i att införseltillstånd beträffande eventuella sändningar från Storbritannien inte längre skulle utfärdas. Det infördes således ett förbud mot import från Storbritannien i varje enskilt fall.

Foderindustrin i Sverige har, enligt egen utsago, varit försiktig med att använda kött- och benmjöl i foder till idisslare sedan lång tid tillbaka, bland annat med konsumenthänsyn som argument. Under 1987 infördes branschöverenskommelser, initierade av myndigheterna, med innebörden att högst 2 procent kött- och benmjöl fick ingå i foder till växande köttdjur och 0 procent i foder till mjölkkor. Eftersom dessa begränsningar inte var fastlagda i föreskrifter genomfördes aldrig några offentliga kontroller. Efterlevnaden är därför svårbedömbär.

Den 1 januari 1991 infördes i Sverige ett förbud mot att utfodra idisslare med kött- och benmjöl som härrörde från idisslare (LSFS 1990:51). Detta var ett framsynt förbud som var en kopia av det förbud som infördes i Storbritannien 1988. Inom övriga EU fanns inget motsvarande förbud vid denna tidpunkt.

Sverige blev medlem i EU den 1 januari 1995. Redan i februari samma år utvidgades "idisslarförbudet" infört 1991 till att överensstamma med EU:s lagstiftning från juli 1994 (94/381/EEG) med innebörden att det var förbjudet att utfodra idisslare med protein från däggdjur. Hädanefter är svensk lagstiftning, så när som på "kadaverförbudet", helt anpassad till EU:s lagstiftning.

I Sverige, i likhet med vad som skedde i Storbritannien och sannolikt i de flesta andra medlemsstater, åtföljdes dessa utfodringsförbud inte av strikta kontroller över efterlevnaden. I Sverige kontrollerades att recept från tillverkningen inte innehöll kött- och benmjöl i strid med gällande bestämmelser. Men kött- och benmjöl fick fortfarande användas i foder till icke idisslare och i Sverige tillverkade de flesta

foderfabriker foder till såväl idisslare som icke idisslare med samma utrustning. Kontamineringsrisken var således uppenbar. Prover för analys av frånvaro av kött- och benmjöl i idisslarfoder togs först 1997 på EU-kommissionens uppmaning och ganska snart upptäcktes kontaminerat idisslarfoder, dock i förhållandevis låga koncentrationer (<0,5 procent kött- och benmjöl i fodret).

Åtgärder vidtagna inom EU

Bestämmelser riktade mot Storbritannien

I april 1990 infördes riktade bestämmelser mot Storbritannien med innebörden att de inte fick skicka specifikt riskmaterial (SRM) till andra medlemsländer, bland annat hjärna, ögon och ryggmärg från nötkreatur äldre än 6 månader vid slakt (90/200/EG). Det var organ som visat sig innebära en särskild risk beträffande BSE då de kunde innehålla höga halter av smittämnet.

I Storbritannien utvidgades SRM-bestämmelserna 1994 till att omfatta ytterligare organdelar från nötkreatur (94/474/EG). Nu ålades landet att också säkerställa att allt SRM blåfärgades och bortskaffades i syfte att minska risken för att smittämnet spreds okontrollerat.

Vidare ålades britten att införa metoder som säkerställde att kött- och benmjöl av idisslarsprung som skulle användas i foder till svin och fjäderfä inte hamnade i foder till idisslare. Det var uppenbart att kontrollen i Storbritannien varit bristfällig.

Fram till mars 1996 var det fullt möjligt för Storbritannien att, enligt gällande lagstiftning, föra ut kött- och benmjöl ur landet. Kommissionen lade då fram ett förslag som bland annat innebar att de inte skulle få föra ut kött- och benmjöl av däggdjursprung (tillsammans med bland annat levande djur och kött) till EU-länder eller exportera till tredje länder (96/239/EG).

Två år senare utvidgades detta förbud beträffande kött- och benmjöl till att även omfatta foder och gödningsmedel innehållande kött- och benmjöl av däggdjursprung. Vid omröstning i ständiga veterinärkommittén (SVC) rådde det stor oenighet i hur pass relevant detta förslag var och den nödvändiga kvalificerade majoriteten uppnåddes inte (52 röster var för, 25 röster mot och 10 röster nedlagda). Kommissionen lade då fram förslaget för Rådet där förslaget trots allt kunde röstas igenom av

jordbruksministrarna (98/256/EG). Storbritannien kunde således föra ut potentiellt smittat kött- och benmjöl till andra länder i över ett decennium.

Bestämmelser för specificerat riskmaterial (SRM)

Efter att kommissionen hösten 1996 misslyckats med att införa SRM-bestämmelser (vilket endast två medlemsstater stödde vid den tidpunkten), kunde kommissionen i juli 1997 äntligen anta bestämmelser riktade mot alla medlemsstater med innebörden att SRM skulle blåfärgas och bortskaffas genom förbränning för att på vis eliminera risken för att de smittfarliga organdelarna skulle hamna i foderkedjan och därmed livsmedelskedjan (97/534/EG).

När förslaget presenterades för SVC var flera medlemsstater starkt kritiska till dessa åtgärder, varför någon kvalificerad majoritet inte kunde uppnås vid omröstning. Åtta länder inklusive Sverige röstade nu för. Förslaget gick då vidare till jordbruksministrarna i Rådet, som inte heller kunde enas om förslaget. Samma åtta länder röstade för. Enligt fastlagda procedurer gick då förslaget tillbaka till kommissionen som då kunde införa sitt eget förslag 30 juli 1997. Dock sköts ikraftträdandedatumet upp flera gånger. Från att först ha varit 1 januari 1998, sedan 1 april 1998, 1 januari 1999 och 31 december 1999 blev det slutligen 30 juni 2000.

Innan den 30 juni 2000 infunnit sig upphävdes dock de bestämmelser som kommissionen antagit redan i juli 1997 och dessa fick således aldrig träda ikraft. Istället presenterade kommissionen ett nytt förslag baserat på nyare rön. Även detta förslag innehöll bestämmelser riktade mot alla medlemsstater med innebörden att SRM skulle blåfärgas och bortskaffas genom förbränning för att på vis eliminera risken för att de smittfarliga organdelarna skulle hamna i foderkedjan (och livsmedelskedjan).

Motståndet var fortfarande stort vid omröstningen i SVC och Rådet var också splittrat varför kommissionen även denna gång kunde anta sitt eget förslag (2000/418/EG). Vid omröstningarna argumenterade Sverige för förbudet. Datumet för ikraftträdande sattes nu till 30 juni 2000, det vill säga samma datum som gällde för de tidigare bestämmelserna som aldrig fick träda ikraft. Vilka organ delar som skulle ingå i SRM-begreppet ändrades sedan flera gånger. Kommissionen var alltså tvungen att kämpa i fyra år för att driva igenom dessa uppenbart mycket viktiga bestämmelser för att begränsa spridningen av BSE inom EU.

Bearbetningsbetingelser

För att harmonisera kraven inom EU för det som tidigare kallades "animaliskt avfall" (sedermera "animaliska biprodukter") infördes den 31 december 1991 bestämmelser om vilka produkter som skulle omfattas av detta begrepp (90/667/EEG). Man införde två kategorier av animaliskt avfall, nämligen högriskmaterial och lågriskmaterial och beskrev vilka material som skulle ingå i den ena respektive andra gruppen. Till högriskmaterial hörde bland annat självdöda djur och djur som avlivats men inte slaktats upp. Till lågriskmaterial hörde bland annat djurdelar från uppslaktade djurkroppar när dessa delar inte användes som livsmedel.

Bestämmelserna innehöll villkor för hur animaliskt avfall skulle bearbetas. Högriskavfall skulle genomgå tryckkokning till 133°C under 3 bars tryck i 20 minuter. Möjligheten att godkänna även andra processer infördes. Lågriskmaterial omfattades inte av krav på specifika processer, däremot skulle nu prover tas på processat såväl högrisk- som lågriskmaterial efter bearbetning för analys av närvaro respektive frånvaro av vissa beskrivna bakterier.

Tillverkningen av kött- och benmjöl kom således i hög grad att omfattas av dessa bestämmelser. Kött- och benmjöl tillverkades av både högriskmaterial och lågriskmaterial. Det är värt att påpeka att dessa nya bestämmelser från 1991 inte hade specifik bäring på BSE utan var tänkta som allmänna smittskyddsregler. Kött- och benmjöl från såväl högrisk- som lågriskmaterial kunde fortsatt användas i foder inom EU.

I januari 1995 kompletterades bearbetningsbestämmelserna med kravet att även lågriskmaterial av idisslarursprung skulle bearbetas enligt fastställda processbetingelser (94/382/EG). Samtidigt öppnade lagstiftningen för godkännande av några ytterligare bearbetningsprocesser.

De alternativa bearbetningsprocesser som godkänkts i januari 1995 upphävdes dock snart som varande mindre tillförlitliga. Från 1 april 1997 var tryckkokning till 133°C under 3 bars tryck i 20 minuter den enda bearbetningsmetod som fick användas och nu för daggdjursmaterial generellt (96/449/EG). Den vetenskapliga veterinärkommittén hade kommit fram till att denna metod är den viktigaste faktorn när det gäller att försäkra sig om att kött- och benmjöl är säkert – men att inte ens denna metod kan garantera att smittämnet försvin-

ner fullständigt om materialet som ska bearbetas innehåller stor mängd prioner.

Utfodringsrestriktioner

I juli 1994 infördes inom EU ett generellt förbud mot att utfodra idisslare med protein som härrör från däggdjur (94/381/EG). Förbudet var direkt föranlett av BSE-krisen. Man var klar över att det är idisslarprotein i foder till idisslare som är problemet men eftersom det inte fanns någon analysmetod som kunde skilja på idisslarprotein och övrigt däggdjursprotein fick förbudet en vidare omfattning. Detta var det första förbud mot utfodring av idisslare som antogs inom EU, och då hade BSE ändå varit ett stort problem i ca åtta år. Återigen visar historien att åtgärderna som vidtogs var för svaga och infördes för sent.

Man insåg snart att förbudet mot att använda däggdjursprotein var lite väl vidlyftigt då det ju även inkluderade bland annat mjölkprotein. Därför infördes vissa lättnader i förbudet 1995 (95/60/EG) och 1999 (1999/129/EG).

Den 4 december 2000 infördes ett mycket långtgående utfodringsförbud, det så kallade "*total feed ban*" (2000/766/EG). Det inkluderade inte bara kött- och benmjöl utan bearbetade djurproteiner (*processed animal proteins*) generellt, bland annat blodprodukter och även fjädermjöl och fiskmjöl. Sådana bearbetade djurproteiner fick, med vissa undantag, inte ges till sådana lantbrukets djur som skulle ingå i livsmedelkedjan. Förbudet skulle börja gälla den 1 januari 2001 och vara tidsbegränsat till den 30 juni 2001.

Medlemsstaterna tyckte detta var alldeles för långtgående och vid omröstningen i SVC röstades det ned. Fyra länder inklusive Sverige röstade mot förslaget då de ansåg att ytterligare diskussioner om effekter av förbudet var nödvändiga. Kommissionen lade då fram förslaget för jordbruksministrarna i Rådet som däremot antog förslaget (två länder röstade mot och ett land avstod, Sverige röstade nu för). Tidramens bortre gräns den 30 juni 2001 upphävdes med bestämmelser som antogs dagen före upphörandet, den 29 juni 2001.

Bakgrunden var att nötkreatur födda efter juli 1994 fortsatte att drabbas av BSE vilket visade att foderförbudet som infördes då inte var tillräckligt. Det var den uppenbara kontamineringsrisken i kombination med svårigheten för många medlemsländer att utöva effektiv tillsyn som gjorde att kommissio-

nen tvingades ta till dessa drastiska metoder. Det var dock bestämmelser som var nödvändiga för att slutgiltigt komma tillrätta med BSE-problematiken.

Bestämmelserna om "*the total feed ban*" antogs som nämnts den 4 december 2000 för att börja gälla 1 januari 2001. Kommissionen var här under väldig tidspress. En mängd särbestämmelser hann inte införas i de bestämmelser som antogs 4 december. Därför fortsatte kommissionen med ytterligare förslag till bestämmelser, vilka antogs den 29 december 2000 för att också träda ikraft den 1 januari 2001 (2001/9/EG). Här infördes kontrollmetoder som skulle åtföljas för att fiskmjöl skulle få användas i foder till icke idisslare, villkor för att få använda dikalciumfosfat och hydrolyserat protein i foder, etc.

Den 1 april 2002 utvidgades förbudet för utfodring av idisslare till att omfatta "proteiner från djur" (2002/248/EG). Samtidigt infördes vissa ytterligare undantag som till exempel att idisslare fick utfodras med mjölk/mjölkprodukter och ägg/äggprodukter.

Som nämnts tidigare fick Sverige ett fyraårigt undantag i samband med EU-inträdet med innebörden att Sverige under den perioden kunde fortsätta att tillämpa sitt kadaverförbud. Svenska delegater blev i början inte sällan pikade för detta, enligt många uppfattning besynnerliga förbud, eftersom kött- och benmjöl, även från självdöda djur, fortfarande ansågs vara en värdefull foderråvara.

Snart kom emellertid den vetenskapliga styrkommittén med utlåtanden som förklarade att djurmateriell som härrör från djur som har förklarats inte tjänliga som livsmedel i en veterinärkontroll inte heller bör ingå i foderkedjan. Europaparlamentet uppmanade också kommissionen till att komma med ett förslag om ett kadaverförbud. Så skedde också och den 27 december 2000 antogs bestämmelser om Förbud mot användandet av vissa animaliska biprodukter i djurfoder, avsett för lantbrukets djur med ikraftträdandedatum den 1 mars 2001 (2001/25/EG). Förbudet var väsentligen föranlett av BSE-problematiken.

Handel med kött- och benmjöl

Som ett led i införandet av en inre marknad inom EU infördes den 1 juli 1992 bestämmelser för hur veterinärkontroller ska genomföras i handel mellan medlemsstaterna (89/662/EEG). En fri rörlighet av jordbruksprodukter skulle säkerställas och inga veterinära kontroller, som kunde uppfattas som för- täckta handelshinder, fick längre utföras vid grän-

serna. Nu skulle ansvaret för veterinärkontroller läggas på den avsändande medlemsstaten och endast stickprov, av icke diskriminerande omfattning, fick utföras av den mottagande medlemsstaten. Detta gällde även kött- och benmjöl. Fri handel inom EU var överordnat strikta veterinärkontroller vid gränserna och detta medförde sannolikt att undermåligt kött- och benmjöl lättare fick spridning inom EU.

Den 1 januari 1994 infördes bestämmelser om krav på vissa djurprodukter, med avseende på såväl folkhälsa som djurhälsa, vid handel mellan medlemsstater och import från tredje länder (92/118/EEG). Bland dessa djurprodukter ingick kött- och benmjöl. I handel mellan medlemsstater skulle kött- och benmjöl åtföljas av ett handelsdokument av vilket framgick vilken bearbetningsmetod som använts och även huruvida idisslarprotein ingick i produkten. Vid import skulle sändningen istället åtföljas av ett hälsocertifikat, undertecknat av en officiell veterinär, med motsvarande information. Fortfarande tillät EU således att kött- och benmjöl, även innehållande idisslarprotein, skickades runt som handelsvara inom EU och in till EU.

För att försöka bedöma risken för att ett land eller område hade ett eller flera upptäckta BSE-fall i sin nötpopulation utvecklade vetenskapliga styrkommittén 1998 en modell till riskanalys GBR (geografisk BSE-risk) där hänsyn togs dels till smitttrycket utifrån genom införsel av djur och kött- och benmjöl, dels till landets förmåga att förhindra en ökad ansamling av eventuellt BSE-smittämne som kommit in. I denna bedömning var införsel av kött- och benmjöl från Storbritannien särskilt besvärande. Risken beskrevs i fyra nivåer:

GBR I: Högst osannolik.

GBR II: Osannolik men kan inte uteslutas.

GBR III: Sannolik men ej bekräftad eller bekräftad på en låg nivå.

GBR IV: Bekräftad på en hög nivå.

En inbjudan till EU-medlemsstater och tredje länder att inkomma med underlag för bedömning gick ut våren 1998 och i juli 2000 kom vetenskapliga styrkommittén med ett utlåtande i vilket risken inom 23 länder hade bedömts. Utfallet visade följande klassificering.

GBR I: Sex tredjeländer.

GBR II: Tre medlemsländer (inklusive Sverige) och två icke EU-länder.

GBR III: Nio medlemsländer och ett icke EU-land.

GBR IV: Två medlemsländer (Storbritannien och Portugal).

Den gjorda riskanalysen kunde peka ut vissa medlemsländer som riskländer redan innan första fallet av BSE upptäckts i dessa.

Under 2003 gick ansvaret att utföra riskanalys beträffande GBR över från vetenskapliga styrkommittén till det nybildade EFSA som bland annat fick i uppgift att uppdatera den riskanalysen. Nu användes en förfinad riskanalysmodell i vilken hänsyn togs till fler parametrar, som införsel av kött- och benmjöl från även andra medlemsländer än Storbritannien. Sverige hade haft en förhållandevis stor införsel av kött- och benmjöl från Tyskland, Frankrike och Finland. Trots detta fick Sverige behålla GBR II i den uppdaterade versionen som publicerades i jul 2004.

Nuläge

Alla de bestämmelser som beskrivits ovan har för längesedan upphävts. Många av dem införlivades emellertid i den så kallade TSE-förordningen som antogs i maj 2001 (2001/999/EG). Denna förordning har direkt bäring på TSE-relaterade skyddsåtgärder vilket innebär att sådana villkor och begränsningar avseende kött- och benmjöl som har med BSE att göra återfinns där.



BSE-krisen 1996–2001 och om hur Europeiska unionens TSE-lagstiftning (förordning 2001/999/EG) kom till

Kajsa Hakulin

Veterinär, konsultativ tjänsteman vid Jord- och Skogsbruksministeriet i Finland. Har jobbat med lagstiftning om smittsamma djursjukdomar sedan 1986. Var 1999–2004 anställd vid EU-kommissionen i Bryssel och jobbade då med EU-lagstiftningen om BSE och andra TSE-sjukdomar hos djur.

Åren efter att BSE upptäckts, 1986, var det många som undrade om även människor kunde smittas av att äta nötkött. Konsumenterna var oroliga både i Storbritannien och i andra delar av Europa. Länderna inom Europeiska unionen hade i slutet av 1980-talet förbjudit export av levande nötdjur från Storbritannien till andra EU-medlemsstater för att förhindra att sjukdomen spreds.

Kött och köttprodukter kunde fortfarande exporteras eftersom det inte fanns vetenskapliga grunder att förbjuda det, men de skulle åtföljas av ett intyg att köttet inte kom från gårdar som hade haft BSE. Däremot var handel med kött- och benmjöl fortfarande baserad på nationell lagstiftning. Alla medlemsstater hade dock 1991 infört förbud mot införsel av kött- och benmjöl från Storbritannien.

Konsumentkris

I mars 1996 kom den första vetenskapliga rapporten om att man hade hittat en ny form av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (vCJD) hos unga människor i Storbritannien och att dessa fall troligen hade en anknytning till BSE. Rapporten ledde till en kris där konsumenterna började undvika nötkött inom hela EU. All handel av nötkött från Storbritannien till övriga EU-medlemsstater förbjöds omedelbart. Man förbjöd också användandet av kött- och benmjöl i foder för idisslare inom hela EU och stramade åt reglerna för tillverkning av kött- och benmjöl för utfordring av andra djurarter, främst svin och fjäderfä.

Kött- och benmjöl

Det fanns dock misstankar om att BSE redan hade spritts till och förekom i andra delar av Europa. Storbritannien hade varit en stor exportör av levande nötdjur och kött- och benmjöl innan detta förbjöds.

Nötdjur som hade exporterats till andra länder blev till kött- och benmjöl efter att de hade dött eller slaktats och man fortsatte att använda kött- och benmjöl i foder. Man hade inte heller infört regler om att avlägsna de delar som var farligast, främst skallen och ryggraden av äldre nötdjur, från råvaran som användes för tillverkningen av kött- och benmjöl. I vissa länder hade man förbjudit användandet av kött- och benmjöl i foder för nötdjur, men det var svårt att övervaka förbudet. Foder för olika djurslag tillverkades på samma fabriker, lagrades i samma lagerutrymmen och transporterades i samma bilar, vilket ledde till att också nötfoder innehöll rester av kött- och benmjöl.

BSE-fall i Europa och vCJD i Storbritannien

Men det var svårt att bevisa att BSE redan förekom i andra länder. Enstaka BSE-fall hade påvisats i Irland, Portugal och Frankrike, men man visste inte

hur utbredd sjukdomen var. Snabbtester fanns ännu inte tillgängliga och diagnosen av BSE förutsatte att hela kon eller åtminstone hela huvudet skickades till ett laboratorium där man kunde göra diagnosen på basen av de mikroskopiska förändringarna i hjärnvävnaden. Det flesta nötdjur slaktas innan sjukdomen blir synlig och även om de blir sjuka är det vanligtvis bara fråga om en ko i taget, vilket gör att man inte blir orolig och skickar in prover. Symptomen är inte alltid specifika. Ibland består de enbart av förändringar i kons beteende, nedsatt produktion eller så blir kon bara liggande med förlamningssymptom. Liknande symptom kan ses i många andra sjukdomar.

Europeiska kommissionen var utsatt för påtryckningar från många håll. I Storbritannien ansåg man att man hade blivit bestraffad med ett totalt exportförbud av kött, trots att Storbritannien var det enda land som hade vidtagit långtgående åtgärder mot BSE och trots att BSE redan förekom i andra medlemsstater.

Andra medlemsstater som redan hade vidtagit nationella åtgärder, i synnerhet Frankrike, ville att dessa åtgärder skulle gälla inom hela EU, dels för att bekämpa sjukdomen, dels för att de nationella åtgärderna inte skulle leda till nedsatt konkurrenskraft för den egna produktionen.

Europas köttindustri ville att kommissionen skulle vidta åtgärder som gällde hela EU för att rädda handeln på den inre marknaden, lugna konsumenterna och förhindra en ökning av BSE-fall. Slutligen hade Europaparlamentet påbörjat en utredning över kommissionens verksamhet innan krisen utbröt och om kommissionen hade tagit tillräcklig hänsyn till riskerna för konsumenternas hälsa.

Situationen blev inte bättre av att det rådde en stor osäkerhet inte bara om hur utbredd BSE var hos kor, utan också om hur stor risken var för konsumenterna. Man visste inte om de fall av vCJD som hade rapporterats i Storbritannien bara var en början till en stor epidemi som skulle utveckla sig med åren. De första fallen hos människor kom ju ca 10 år efter att sjukdomen hade brutit ut hos kor, men man visste inte hur lång inkubationstiden var i medeltal.

Det fanns också en risk att BSE hade spritts till får och getter, eftersom de också hade blivit utsatta för kött- och benmjöl i fodret. Det fanns inga metoder som kunde avgöra om får eller getter hade BSE,

eftersom förändringarna i hjärnvävnaden inte kunde skiljas från scrapie.

Åren 1997–1998 tog kommissionen fram flera förslag om att de delar av ett nötdjur som innehöll BSE-prioner i de fall djuret var infekterat skulle avlägsnas vid slakt och förstöras. Delarna bestod av skallen, ryggmärgen och en bit av tarmen, så kallat riskmaterial. Eftersom man inte kunde veta om ett djur var infekterat eller inte skulle denna åtgärd gälla alla nötdjur över 12 månader inom hela EU. Om djuret hade dött på gården skulle kadavret förstöras på samma sätt. I kommissionens förslag ingick också bestämmelser om att motsvarande delar av får och getter skulle hanteras på samma sätt.

Förslagen fick dock inte tillräckligt stöd från medlemsstaterna. Dels ansåg man att åtgärderna inte var nödvändiga i medlemsstater som inte hade BSE och att kostnaderna var för höga, dels tyckte man att det var fel att kräva dessa åtgärder inom hela EU men inte i länder utanför EU från vilka man importerade nötkött.

Ny EU-lagstiftning

Kommissionen beslöt sig för att bereda ny lagstiftning som skulle gälla alla aspekter av TSE hos djur – övervakning, förebyggande åtgärder, kontroll och utrotning – i form av en förordning. Dittills hade europeisk lagstiftning om djursjukdomar utfärdats i form av direktiv, vilket betydde att bestämmelserna skulle införas i medlemsstaternas nationella lagstiftning för att bli tillämplade. Förslaget till en förordning godkändes av kommissionen i början av 1999, varefter det skickades till rådet och Europaparlamentet för godkännande.

Under tiden hade flera medlemsstater börjat rapportera enstaka BSE-fall. Belgien, Luxemburg och Nederländerna rapporterade sina första BSE-fall år 1997. Antalet fall ökade och år 1999 påvisades över 300 BSE-fall i länder utanför Storbritannien. Flera företag utvecklade snabbtester som gjorde det möjligt att testa betydligt större mängder djur. År 2000 hade antalet fall utanför Storbritannien stigit till över 500 och BSE påvisades för första gången i Danmark, Tyskland och Spanien. Detta ledde till en ny konsumentkris och medlemsstaterna började vidta nationella åtgärder som var riktade mot andra medlemsstater.

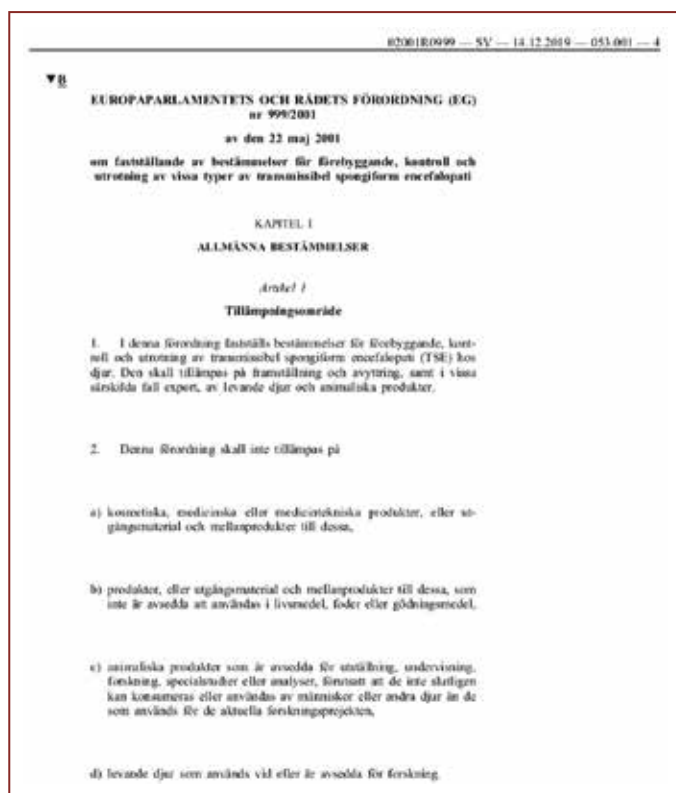
Snabbtest införs

I december 2000 beslöt Europeiska unionens jordbruksministrar att alla nötdjur som var minst 30 månader gamla vid slakt skulle testas med snabbtest för BSE. Om testen inte gick att utföra skulle slaktkroppen destrueras med stöd från kommissionen. Syftet var att lugna konsumenterna och att minska utbudet av nötkött, eftersom efterfrågan hade minskat dramatiskt. Medlemsstater som inte hade BSE-fall och där risken för BSE ansågs låg fick dock undantag. Dessa medlemsstater var Finland, Sverige och Österrike, som hade blivit medlemmar först år 1995 och därför inte hade importerat levande nötdjur och kött- och benmjöl från Storbritannien i lika stor utsträckning. Man beslöt också att totalförbjuda animaliskt protein med undantag för mjölk i foder för alla produktionsdjur. Kommissionens förslag om destruering av så kallat riskmaterial hade slutligen blivit godkänt några månader tidigare.

TSE-förordningen godkändes och publicerades i maj 2001 (2001/999/EG). Eftersom den var baserad på kommissionens ursprungliga förslag från 1999

innehöll den inte de bestämmelser om snabbtester vid slakt och totalförbud mot animaliskt protein i foder för produktionsdjur som man hade kommit överens om hösten 2000, men dessa bestämmelser infördes genom ändringar innan förordningen började tillämpas den 1 juli 2001.

Snabbtesterna som gjordes vid slakt och i samband med insamling av döda kor ledde till en betydligt klarare bild av hur utbredd BSE var. År 2001 steg antalet BSE-fall inom EU utanför Storbritannien till 960 och år 2002 var antalet fall 994. BSE-fall hittades i alla EU-medlemsstater utom Sverige. Med bestämmelserna om riskmaterial och totalförbudet mot animaliskt protein i foder för produktionsdjur lyckades man dock förhindra spridningen av BSE till nya djur och antalet fall började minska efter år 2002. Man kan nu säga att epidemin är över i Europa, men enstaka fall av sjukdomen förekommer alltjämt, nu oftast i spontana varianter hos äldre djur.



EU-förordning (999/2001/EG)
rörande TSE-sjukdomar.



Foto: Ylva Nordin.

Slutord

Vi som tagit initiativet till att sammanställa denna skrift har i många sammanhang tacksamt lutat oss mot och byggt vidare på kunskap som andra personer, före oss, tagit fram. Vid flera tillfällen har äldre publikationer gett oss nycklar till att förstå och hantera skeenden i vår samtid. Trots att det inte är så många år sedan vi var mitt i skeendena och ordet BSE fanns på var mans läppar, ser vi redan nu hur kunskapen börjar falla i glömska, inte minst på organisationsnivå. Det är naturligt, krisen är hanterad och vi har inte längre akuta problem och vetenskap och samhälle brottas inte längre dagligen med dessa frågeställningar. Samtidigt finns ett behov att förstå skeendena, för att förstå varför de regelverk vi idag har på plats ser ut som de gör. Att förstå vilket syfte de har och vad de ska uppnå – så att BSE-krisen inte ska upprepas igen, någonsin.

Det var med detta i åtanke som vi har velat dokumentera både den kunskap och de skeenden som fanns runt BSE-krisen, för att detta på ett överskådligt sätt ska finnas tillgängligt för kommande generationer.

Det allra viktigaste medskicket till framtiden är i vårt tycke: Behåll kannibalismförbudet och se till att det fortsatt finns vattentäta skott i foderkedjan så att det inte kan ske en avsiktlig eller oavsiktlig (genom kors-kontamination) cirkulation av smitta. Det har hänt en gång och det kan hända igen.

I övrigt vill vi också betona vikten av ödmjukhet inför det som ännu inte är klarlagt. Vi måste ofta agera med stöd av den kunskap som för tillfället är tillgänglig, men samtidigt behöver vi vara ödmjuka inför att verkligheten kan förhålla sig på ett annat sätt. Detta gäller inte minst TSE-sjukdomar.

2020-06-30

Marianne Elvander och Maria Nöremark

“All lovers of true science should do all they can to resist this thirst of the great public for sensational stories, which bring true science into discredit. The great public, as well as the scientists, ought to be conscious of the great difficulties connected with science and should not draw hasty conclusions”.

Gustav Retzius, Huxley lecture, London 1909

Viktiga årtal och händelser för prionsjukdomar hos djur

1730-talet	Första beskrivningen av får med scrapie i Storbritannien.
1985	Kadaverdebatt i Sverige efter reportage från kött- och benmjölsindustrin.
1986	Första vetenskapliga beskrivningen av BSE (med första kliniska fallen 1985).
1986	Sverige får sina första, hittills enda påvisade, fall av klassisk scrapie hos får.
1986	Svenskt förbud mot användning av material från kadaver i foder.
1987	Svensk frivillig överenskommelse om förbud mot kött- och benmjöl i foder till mjölkkor.
1988	Svenskt förbud för import av levande nötkreatur från Storbritannien samt "enskilda förbud" för import av kött- och benmjöl och andra nötkreaturprodukter från Storbritannien.
1988	Brittiskt förbud mot att utfodra idisslare med kött- och benmjöl från idisslare.
1989	Misstanke om BSE blir anmälningspliktig i Sverige
1989	Första fallen av BSE påvisade i Irland.
1990	Första fallen av BSE påvisade i Schweiz och Portugal.
1991	Svenskt lagförbud mot att utfodra idisslare med kött- och benmjöl.
1991	Första fallen av BSE påvisade i Frankrike.
1992	Året med högst antal fall av BSE i Storbritannien, 37 280 bekräftade fall.
1994	EU-förbud mot att utfodra idisslare med däggdjursprotein.
1995	Sverige blir medlemsstat i EU men har under en fyraårig övergångsperiod rätt till hårdare regler för kadaverinblandning vilka införts 1986 (LSFS 1985:35).
1996	Första fallen rapporteras av variant Creutzfeldt-Jakobs sjukdom, vCJD, som drabbat unga människor i Storbritannien.
1996	Förbud i Storbritannien mot att utfodra lantbrukets djur med kött- och benmjöl från däggdjur.
1996	EU förbjuder all handel/export av nötkött från Storbritannien.
1996	Den brittiska regeringen inför ett destruktionsprogram som ska säkerställa att inga kor äldre än 30 månader når livsmedelshandeln. Omkring 4,5 miljoner djur hamnade under de kommande åren i brännugnarna.
1997	EU-lagstadgad upphettning av kött- och benmjöl: 133°C, 3 bars tryck, 20 minuter (96/449/EG).
1997	Första fallen av BSE påvisade i Belgien.
1998	EU-lagstadgad övervakning: 60 djur/år med kliniska symptom på neurologisk sjukdom ska undersökas med avseende på BSE (98/272/EG).
1998	Första fallen av BSE påvisat i Holland.
1998	Nor98, atypisk scrapie, påvisas för första gången i Norge.

→

2000	Nya så kallade snabbtester har utvecklats, vilket möjliggör storskalig provtagning. EU-beslut om att införa dessa för att få en bättre bild av situationen med start 2001.
2000	Flera länder börjar använda snabbtester och detta blottlägger att problemets omfattning är större än vad som tidigare varit känt. Det utlöser kraftiga konsumentreaktioner.
2000	Första fallen av BSE påvisade i Spanien, Tyskland och Danmark.
2001	EU inför ett 6 månader långt förbud (som senare förlängdes) mot att utfodra livsmedelsproducerande djur med bearbetade djurproteiner, på grund av risk för korskontamination vid fodertillverkning.
2001	EU-beslut om BSE-snabbtest på samtliga djur äldre än 30 månader vid slakt (2001/8/EG). Detta är främst en konsumentpolitisk åtgärd. Sverige undantas tillsammans med Österrike och Finland från kraven då risken för förekomst av BSE i dessa länder bedöms som mycket låg. Samtidigt ökar kraven på provtagning av självdöda och avlivade djur.
2001	EU:s TSE-förordning träder i kraft och gäller omedelbart inom samtliga medlemsstater (2001/999/EG).
2001	EU beslutar avsätta 971 miljoner euro för provtagning och destruktion av BSE-snabbtestpositiva djur.
2001	Första fallen av BSE påvisade i Österrike, Tjeckien, Finland, Grekland, Italien, Slovenien, Slovakien och Japan.
2002	Det finns en oro att BSE också finns hos får och get. EU-krav på övervakning införs. Officiellt letar man efter scrapie.
2002	Första fallen av BSE påvisade i Luxemburg, Polen och Israel.
2003	Första fallen av BSE påvisade i Kanada.
2003	Första fallet av Nor98 påvisat i Sverige.
2005	EU Road Map 1 publiceras och är en strategi för de kommande fem åren av BSE-bekämpning.
2005	Första fallen av BSE påvisade i USA.
2006	Ett svenskt BSE-fall påvisas – en äldre ko med atypisk variant (H-formen).
2006	Sveriges undantag från krav på provtagning i slakten upphör och slakterierna påbörjar omgående omfattande provtagning.
2010	EU Road Map 2 publiceras med förslag till anpassning av gällande regelverk, då situationen för klassisk BSE förbättrats inom unionen.
2016	Norska fall av avmagringssjuka (<i>Chronic Wasting Disease</i> , CWD) bland vildren och även fall bland älg som beskrivs som Nor16CWD.
2018	Finland påvisar CWD bland älg, påminner om de norska fallen.
2019	Sverige påvisar CWD bland älg, påminner om de norska fallen

Ordlista

Aminosyra	Proteiners byggstenar.
Amyloid	Olösliga proteinaggregat.
Atypisk BSE	Sällan förekommande spontant uppkommen TSE-sjukdom hos äldre kor. Finns i H- och L-form.
BSE	Bovin spongiform encefalopati, en dödlig neurogenerativ nötkreatursjukdom (svampliknande hjärninflammation hos nöt).
Klassisk BSE	”Galna kosjukan”, TSE-sjukdom hos kor och exotiska idisslare spridd genom smitta i foder.
CPD	Camel Prion Disease, nyligen upptäckt TSE-sjukdom hos dromedar.
CWD	Chronic Wasting Disease, kronisk avmagringssjuka. Smittsam TSE-sjukdom hos hjortdjur.
CJD	Creutzfeldt-Jakobs sjukdom, flera former av TSE-sjukdom hos människa. Ärftlig, överförbar och genetisk.
Familjär insomni	En form av TSE-sjukdom hos människa.
FSE	Feline spongiform encefalopati, TSE-sjukdom hos kattdjur, sannolikt spridd genom smitta i foder.
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinkers sjukdom, en form av TSE-sjukdom hos människa.
Kodon	En följd av tre kvävebaser i en RNA-molekyl. Varje kodon bildar en aminosyra.
Kuru	En form av TSE-sjukdom hos Forefolket på Papua, Nya Guinea. Smittar genom rituell kannibalism.
Nor98/atypisk scrapie	Relativt ovanlig spontant uppkommen TSE-sjukdom hos äldre får.
OIE	Världorganisationen för djurhälsa, World Organisation for Animal Health (tidigare Office International des Epizooties).
Polymorfism	Förekomst av olika aminosyror på en viss position i en gen.
Prion	Ordet ”prion” är bildat av orden ”protein” och ”infektiös”. Begreppet myntades efter upptäckten av ett sjukdomsalstrande protein ”Proteinacious infectious particle” 1982. Prionproteinet i sig betecknas PrP. Det sjuka proteinet upptäcktes före det normala genom studier av scrapie och kallades därför PrP ^{Sc} , en beteckning som numera används för alla sjuka PrP. Det normala PrP upptäcktes sedan hos friska celler och kallas PrP ^C .
Prionprotein, PrP ^C	Normalt kroppseget protein som återfinns i cellmembran, främst i hjärnceller. ”Alfa helix-struktur”.
Prionprotein PrP ^{Sc}	Utgör byggstenar i en prion, en felveckad, ej nedbrytbar form av PrP ^C . ”Beta sheet-struktur”.
Prionstammar (strains)	Specifika variationer i prioner. Uttrycks genom variationer i symptom bilden hos drabbade arter, inkubationstid och lokalisering av hjärnförändringar.
Proteinase K	Ett enzym som förmår bryta ned normalt protein.
Scrapie	Smittsam TSE-sjukdom hos får, förekommer i hela världen.
TME	Transmissibel mink encefalopati, en TSE-sjukdom hos mink. Smittan sprids via foder.
TSE	Transmissibel spongiform encefalopati. Ett samlingsnamn på överförbar neurodegenerativ sjukdom hos djur och människor orsakad av prioner.
Variant Creutzfeldt-Jakobs sjukdom, vCJD	TSE-sjukdom hos unga människor som smittats genom köttprodukter från BSE-sjuka kor.



Foto: SVA.

Referenser – vidareläsning

- Babelhadj, B. "Prion Disease in Dromedary Camels, Algeria. *Emerging Infectious Diseases*", www.cdc.gov/eid. Vol.24, No.6, 2018.
- Benestad, S.L. *et al.* "Atypical/Nor98 scrapie: properties of the agent, genetics, and epidemiology", *Vet. Res.* 2008 Jul-Aug;39 (4):19. <https://doi.org/10.1051/vetres:2007056>. Epub 2008 Jan 11. Review.
- Brown *et al.* "Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease", *Emerg. Infect. Dis.*, 2012, 18: 901-7. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1806.120116>.
- Bruce, M.E. *et al.* "Transmission to mice indicate that the 'new' variant CJD is caused by the BSE agent", *Nature*, 1997, vol 389, 498–501.
- Capobianco, R. *et al.* "Conversion of the BASE prion strain into the BSE strain: the origin of BSE?" *PLoS Pathog.* 2007 Mar 3 (3):e31.
- Carlsson, D. & Zigante, C. *Livsfarliga kossor? Köttbranschens, myndigheternas och konsumenternas hantering av galna ko-sjukan*, C-uppsats 2003. Avd. för medie- och kommunikationsvetenskap, Lunds Universitet, MKV 303:3, 41–60 p.
- Carlsson, U., Elvander, M. & Nyberg, G. "Scrapie hos får i Sverige". *Svensk Veterinärtidning*, 1986, 38, 10.
- EFSA, 2019. The European Union summary report on surveillance for the presence of transmissible spongiform encephalopathies (TSE) in 2018. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5925>.
- Elvander, M., Engvall, A. & Klingeborn, B. "Scrapie in Sheep in Sweden", *Acta Vet. Scand.*, 1988, vol 29, no. 3–4.
- Elvander, M. "Ny sjukdom hos nötkreatur. Bovin spongiform encefalopati", *Svensk Veterinärtidning*, 1988, 40, 16.
- Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 999/2001 av den 22 maj 2001 [TSE-förordningen, konsoliderad version]: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:02001R0999-20190717&qid=1583184248608&from=SV>.
- Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 1069/2009 av den 21 oktober 2009 [ABP-förordningen, konsoliderad version]: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/PDF/?uri=CELEX:02009R1069-20191214&qid=1583184731710&from=SV>.
- European Commission. The TSE Roadmap. COM (2005) 322 final. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/biosafety_food-borne-disease_tse_road-map1.pdf.
- European Commission. The TSE Roadmap 2. COM (2010) 384 final. https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/biosafety_food-borne-disease_tse_road-map2.pdf.
- Fediaevsky, A. *et al.* "The prevalence of atypical scrapie in sheep from positive flocks is not higher than in the general sheep population in 11 European countries", *BMC Vet. Res.* 2010 Feb 7;6:9. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-6-9>.
- Fediaevsky, A. *et al.* "A descriptive study of the prevalence of atypical and classical scrapie in sheep in 20 European countries", *BMC Vet Res.* 2008 Jun 10, 4:19. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-4-19>.
- Fichtelius, E. *Historiska katter*, 2018 (ISBN 978-91-88439-20-8).
- Gajdusek, D.C. "Nobel lecture 1976", Nobel Prize Org. 2020. <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/gajdusek-lecture.pdf>.
- Gavier-Widén, D. *et al.* "Bovine spongiform encephalopathy in Sweden: an H-type variant", *J. Vet. Diagn. Invest.* 2008 Jan 20, (1):2–10.
- Gavier-Widén, D. *et al.* "Recognition of the Nor98 variant of scrapie in the Swedish sheep population", *J. Vet. Diagn. Invest.* 2004 Nov 16, (6):562–7.
- Herrmann, U.S. *et al.* "Structure-based drug design identifies polythiophenes as antiprion compounds", *Sci. Transl. Med.* 2015 Aug 5, 7(299):299ra123.
- Lavett, H. "Galna ko-sjukan". P3-dokumentär, 2019.
- Merz, P.A. *et al.* "Abnormal fibrils from scrapie infected brain", *Acta Neuropathol.* 1981, 54(1):63–74.
- Noremark, M. & Hopp, P. "Reported occurrence of atypical scrapie in Europe". International Symposia on Veterinary Epidemiology and Economics proceedings, ISVEE 11. Proceedings of the 11th Symposium of the International Society for Veterinary Epidemiology and Economics, Cairns, Australia. Theme 5, Evaluation of animal disease: Disease surveillance session, p 1030, Aug 2006.
- Nyström, S. & Hammarström, P. "Is the prevalent human prion protein 129M/V mutation a living fossil from a Paleolithic panzootic superprion pandemic?" *Prion.* 2014 Jan–Feb 8, (1):2–10.

- World Organisation for Animal Health (OIE). "Annual incidence rate of bovine spongiform encephalopathy (BSE) in OIE Member Countries that have reported cases, excluding the United Kingdom up to 31/12/2016".
<https://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/bse-situation-in-the-world-and-annual-incidence-rate/annual-incidence-rate/>.
- World Organisation for Animal Health (OIE). "Number of cases of bovine spongiform encephalopathy (BSE) reported in the United Kingdom".
<https://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/bse-situation-in-the-world-and-annual-incidence-rate/number-of-cases-in-the-united-kingdom/>.
- Prusiner, S.B. *Madness and Memory. The Discovery of Prions. A New Biological Principle of Disease*, 2016.
- Prusiner, S.B. "Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie". *Science* 1982 Apr 9, 216(4542):136–44.
- Prusiner, S.B. "Prions", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1998 Nov 10, 95(23):13363–83.
- Requena, J.R. *et al.* "The Priority position paper: Protecting Europe's food chain from prions". *Prion.*, 2016 May 3, 10(3):165–181.
<https://doi.org/10.1080/19336896.2016.1175801>.
- Ritchie, D.L. & Ironside, J.W. "Neuropathology of Human Prion Diseases", *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 150:319–339, 2017.
- Schwartz, M. *How the cows turned mad*, 2003.
- Torres, J.M. *et al.* "Classical bovine spongiform encephalopathy by transmission of H-type prion in homologous prion protein context", *Emerg. Infect. Dis.* 2011 Sep 17, (9):1636–44. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1709.101403>.
- Wang, J., Wang, X., Gao, X. & Vortmeyer, A.O. "Prion Diseases and their Prp^{Sc}-Based Molecular Diagnostics", *J. Neurol. and Neurosci.* 2015, 6. (4) 56 1–11.
- Wells, G.A.H. "A novel progressive encephalopathy in cattle", *Vet. Rec.* 1987, 121(18):419–20.
- Wilesmith, J.W. "Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological factors associated with the emergence of an important new animal pathogen in Great Britain", 1994. *Seminars in Virology* Vol 5, Issue 2, 179–187. <https://doi.org/10.1006/smvy.1994.1018>.
- Wyatt, J.M. *et al.* "Spongiform encephalopathy in a cat", *Vet. Rec.* 1990, 126:513.

Utgivna nummer av Kungl. Skogs- och Lantbruksakademiens TIDSKRIFT (KSLAT)

(Titlar markerade med * publiceras endast elektroniskt på KSLAs hemsida www.ksla.se. Där finns även tidigare utgåvor.)

2014

- Nr 1 Skogsnäringens värdekedjor – definition, dagsläge och angelägna utvecklingsområden
- Nr 2 Kungl. Skogs- och Lantbruksakademiens verksamhetsberättelse 2013
- Nr 3 Fisk, gift och hälsa – fiskkonsumtionens nytta och risker

2015

- Nr 1 Kungl. Skogs- och Lantbruksakademiens verksamhetsberättelse 2014
- Nr 2 Skogsnäringens framtida kompetensförsörjning
- Nr 3 UNIK Utmaning 2015 – en casetävling om vägen till det hållbara naturbruket

2016

- Nr 1 Kungl. Skogs- och Lantbruksakademiens verksamhetsberättelse 2015
- Nr 2 Frön för framtiden – ett dialogprojekt om bioteknik i växtodlingen
- Nr 3 Landskapsforum 2016: Samarbetsnätverk i landskapet – möjligheter och utmaningar
- Nr 4 Seeds for the Future – a dialogue project concerning biotechnology in plant production
- Nr 5 Land och stad – nya relationer i en osäker tid

2017

- Nr 1 Skogsägarens mål – en väg till ökad variation i skogen
- Nr 2 Kungl. Skogs- och Lantbruksakademiens verksamhetsberättelse 2016
- Nr 3 UNIK Utmaning 2016 – en casetävling om konceptet Nordisk Mat
- Nr 4 Landskapsforum 2017: Landskapsperspektiv i fysisk planering – helhetssyn för hållbara lösningar
- Nr 5 Utan pengar – inga hagar och ängar

2018

- Nr 1 Menyn och tidens tecken. Måltiderna vid KSLA:s högtidssammankomster åren 2003–2018
- Nr 2 Kungl. Skogs- och Lantbruksakademiens verksamhetsberättelse 2017
- Nr 3 Lantbruket i diplomatins korridorer – en skrift om Sveriges lantbruksråd
- Nr 4 UNIK Utmaning 2017 – en casetävling om att halvera vårt matsvinn till år 2030*
- Nr 5 Framtidens skogsakademiker – skogsakademisk utbildning i ett tidsövergripande perspektiv
- Nr 6 Forests and the climate. Manage for maximum wood production or leave the forest as a carbon sink?

2019

- Nr 1 KSLA Caseutmaning 2018 – ett kommunikationskoncept som ökar förståelsen för skogens olika nyttor*
- Nr 2 Farsoter i Sverige. Hur historien påverkar vår framtid
- Nr 3 Kungl. Skogs- och Lantbruksakademiens verksamhetsberättelse 2018
- Nr 4 Ekosystemtjänster. Om äpplen och päron i skogen
- Nr 5 Landskap – ett vidsträckt begrepp. En antologi om landskap
- Nr 6 Svenskt jordbruk 2030 – vägen dit
- Nr 7 Skogliga begrepp och definitioner. Skogens alla siffror

2020

- Nr 1 KSLA Caseutmaning 2019. Hur kan data berätta historien om din produkt?*
- Nr 2 Kungl. Skogs- och Lantbruksakademiens verksamhetsberättelse 2019
- Nr 3 Galna ko-sjukan – köttmjöl och kannibalism

Galna ko-sjukan, BSE, som härjade främst under 1990-talet, var en källa till stor oro och rädsla hos många människor.

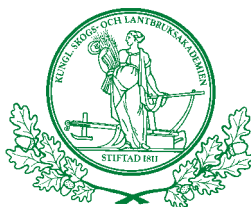
Den ledde till både politiska och handelsekonomiska förvecklingar.

Här får vi på ett övergripande och samtidigt djuplodande sätt ta del av händelser, kunskaper och erfarenheter från de åren.

Förhoppningsvis ska kunskaper och erfarenheter som då vanns leva kvar och förmedlas till kommande generationer.

Denna skrift är framtagen i samarbete mellan experter, akademiledamöter och KSLA:s enhet för Bibliotek, arkiv och historiska projekt (BAHP).

Den är ett resultat av en pågående dialog kring hur man bäst kan föra ut historisk kunskap i ett modernt sammanhang. Allt för att motverka att den kollektiva glömskan tar över och gör att ödesdigra misstag återupprepas.



**Kungl. Skogs- och
Lantbruksakademien**

Drottninggatan 95 B

Box 6806

113 86 Stockholm

tel 08-54 54 77 00

www.ksla.se, akademien@ksla.se

Kungl. Skogs- och Lantbruksakademien (KSLA) är en mötesplats för den gröna sektorn. Akademien är en fri och oberoende nätverksorganisation som arbetar med frågor om jordbruk, trädgårdsbruk, livsmedel, skog och skogsprodukter, fiske, jakt och vattenbruk, miljö och naturresurser samt skogs- och lantbrukshistoria. Vi arbetar med frågor som berör alla och som intresserar många!