

Chronic Wasting Disease (CWD)

påvisad i såväl Norge som Finland

Margareta Stéen, Leg. vet, docent, Nationellt centrum för djurvelfärd (SCAW) och Institutionen för anatomi, fy-siologi och biokemi, Sveriges lantbruksuniversitet, (SLU) Box 7053, 750 07 Uppsala

Sofia Mikko, Forskare, Forskare, Institutionen för husdjursgenetik (HGEN) och Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi, Box 7011, SLU, 75007 Uppsala

Carl-Gustaf Thulin, docent, prefekt, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi, Box 7011, SLU, 75007 Uppsala

Erik Pelve, Universitetsadjunkt, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi, Avdelningen för biokemi, Box 7011, SLU, 75007 Uppsala

Mattias Andersson, Forskningsingenjör, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi, Avdelningen för anatomi och fysiologi, Box 7011, SLU, 75007 Uppsala

Maria Arifin, Doktorand, Faculty of Veterinary Medicine, Department of Ecosystem and Public Health, University of Calgary, 2500 University Dr. NW Calgary, Alberta, Canada T2N 1N4

Chronic Wasting Disease finns nu hos hjortdjur i Norge och Finland. Som ett led i sjukdoms-bekämpningen har myndigheterna i Norge decimerat en vildrenhjord på 2000 individer. Ana-lyser visar att norsk ren har klassisk CWD medan norsk älg och hjort har en atypisk form. Den finska älgens CWD liknar de norsk älg och hjort. Mot denna bakgrund kan CWD även finnas i Sverige.

BAKGRUND

I Norge har Chronic Wasting Disease (CWD) påvisats hos vildren (Rangifer tarandus tarandus) i norska Nordfjella, hos tre älgar (Alces alces) i Trøndelag (Selbu och Lierne kommuner)(14) nära svenska gränsen och hos en vildlevande kronhjort (Cervus elaphus atlanticus) i norska Gjemnes kommun (Figur 1) (20). I mars 2018, påträffades även en 15-årig älgko med CFW i Kuhmo, Finland, nära ryska gränsen (Evira)(15). Upptäckten av en ren och två älgar med diagnosen CWD 2016 i Norge var en skräll i den veterinära sfären och för natur-vården (18). De var de första fallen inom EU:s gränser och det är fortfarande okänt hur sjukdomen etablerade sig i Norge. Redan 2006-2010 initierade Europeiska kommissionen ett övervakningsprogram där medlemstaterna fick uppgiften att undersöka eventuell förekomst av CWD och andra Transmissibla Spongiforma Encefalopater (TSE)-sjukdomar hos vilda och farmade hjortdjur inom

CHRONIC WASTING DISEASE ÄR EN PRIONSJUKDOM

Chronic Wasting Disease är en utbredd och smittsam prionsjukdom som tidigare endast beskrivits hos hjortdjur [åsnehjort (*Odocoileus hemionus*), vitsvanshjort (*Odocoileus virginianus*), amerikansk kronhjort (wapiti, *Cervus elaphus*) samt amerikansk älg (*Alces americanus* spp.)] i Nordamerika, samt i Sydkorea (via import). De första fallen dokumenterades på 1960-talet och sjukdomens prioniska natur fastställdes 1978. CWD har nu spridit sig från centrala USA (Colorado) till 24 amerikanska stater samt till vissa provinser i Kanada (4).

Prionprotein (PrP) är ett kroppseget protein hos däggdjur med oklar funktion, men som i en förändrad form ger

upphov till prionsjukdom hos djur och människa. Ett förändrat PrP bildar stabila, smittsamma prioner som fibrösa trådar, s.k. amyloider. Variationer hos det kropps-egna proteinet har betydelse för prioners eller amyloiders möjligheten att spridas inom eller mellan arter (8). Prioner finns inte bara i hjärnan utan också i djurs muskulatur och andra ätbara vävnader, vilket kan innebära en potentiell risk för människor som konsumerar infekterat kött. Därför är det viktigt med insatser och åtgärder för att hindra spridning av CWD inom EU (2, 3)



Figur 1. Karta av Norge som visar fynd av ren, älg och kronhjort med CWD november 2017 (Hjorteviltportalen www.hjortevilt.no)

TSE-sjukdomar, som CWD tillhör, är fatala och angriper bland annat centrala nervsystemet (CNS) hos däggdjur. De finns hos olika djurslag, t.ex. Bovin Spongiform Encefalopati (BSE) hos kor, Scrapie hos får och getter, samt hos människor (Creutzfeldt-Jacobs sjukdom, Kuru, Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrom, m.fl.). Dessa TSE-sjukdomar är smittsamma medan andra varianter nedärvs. Den mänskliga varianten Creutzfeldt-Jakobs sjuk-

dom (vCJD) följde på BSE-epidemin under 1980–1990-talen. Överföring av CWD från hjort till människa har ännu inte påvisats, men kan inte uteslutas (9, 19, 26). Canada's Health Products och Food Branch förordar försiktighetsprincipen och menar att CWD potentiellt kan infektera människor (1,10). Ett projekt som leddes av Canadian Food Inspection Agency (CFIA) indikerar att CWD kan överföras till icke-humana primater (*Cynomolgus macaques*) genom både intra-kraniala och orala exponeringsvägar. Såväl CWD-smittade hjärnor som muskelvävnader visade sig kunna överföra sjukdomen från hjortdjur till makaker (5).

OLIKA STAMMAR

Studier vid Norska Veterinärinstituttet indikerar att det kan finnas två "typer" av CWD i Skandinavien. Chronic Wasting Disease-typen hos norska renar liknar den nordamerikanska CWD, medan CWD hos norsk älg och hjort skiljer sig från den klassiska CWD (17). Den atypiska formen uppträder hos äldre djur, skador och spridning i hjärnan uppvisar en annan bild och smittämnet verkar ha en mer begränsad spridning i kroppen. Analyser på älgen från Li-erne i Norge visade samma variant som hos älgen från Selbu, nära svenska gränsen. Denna typ av CWD är inte tidigare känd från Nordamerika eller hos ren i Norge. Jämfört med den klassiska varianten av CWD, visar älgvarianten skillnader i egenskaper hos själva proteinet och hur proteinet inkorporeras i CNS (20). I Norge har sedan förra året mer än 8000 älgprover tagits och tre infekterade CWD-älgar har påträffats (18). Diagnosticeringen av älg-CWD är endast gjord på hjärnvävnad och proverna tagna från lymfkörtlar visade inga tecken på infektion. Den CWD som påvisades hos älgen i Finland, liknar den CWD som diagnosticeras hos de norska fallen. Det är också känt att prionsjukdomar kan manifestera sig som olika stammar, vilka kan vara svåra att upptäcka genom konventionella standardiserade analyser.

SMITTSAMHET

Upptäckten av CWD i östra Finland (15) indikerar att sjukdomen är mer utbredd än vad vi först antog och att upptäckten av en större utbredning i Skandinavien kan vara förestående eller till och med pågående. Enligt amerikanska rapporter är direktöverföring (djur-till-djur) viktigast i de tidigaste faserna av en CWD-epizooti, men även indirekt överföring (från miljön) spelar roll och ökar med prevalensen. När väl smittsam CWD är etablerad, är det mycket troligt att vi kommer att se en ökning av prevalensen inom de drabbade populationerna med en spridning till kontaktpopulationer (8). Prevalensens ökningstakt och effektivitet i spridningstakten beror på en mängd olika miljöfaktorer och djurartens egenskaper samt populationsstätheten i fråga. Hos drabbade populationer av sociala arter, som ren, kommer CWD sannolikt, på lång sikt, att leda till en populationsminskning. I Wyoming, USA, har man kostatrat att CWD hos älsnehjort gett en årlig populationsminskning på

19 %, vilket skulle kunna leda till en potentiell utrotning av älsnehjortpopulationen inom 41 år (8). Därför är det med oro man kan föreställa sig en framtida spridning till finsk skogsrän (*Rangifer tarandus fennicus*), en hotad underart av ren, vilka finns i närområdet där den CWD-positiva älgen hittades. Skogsvildrenen kan bli en målgrupp för CWD om sjukdomen sprider sig på samma sätt som i Nordamerika, där det visat sig möjligt att oralt överföra CWDELK från wapiti och CWDWTD vits-vanshjort oralt till ren (2, 21). Finland har även en tät stam av vitsvanshjort på ca 75 - 80.000 individer spridda över en fjärdedel av Finlands yta (pers. meddelande Antti Oksanen, Evira) med en populationsstäthet på ca 30-40 djur/1000 ha (pers. meddelande Tuire Nygren). Potentiellt kan även denna population drabbas och fungera som smittbärare om spridningen liknar den i Nordamerika.

ÖVERVAKNING

EU-kommissionen såg, efter det norska fallet 2016, med oro på att CWD skulle spridas till övriga nordiska och baltiska länder med sina stora populationer av vilda, semi-domesticerade och farmade hjortpopulationer. Kommissionen begärde att spridningen måste begränsas och presenterade ett "Genomförandebeslut 2016/1918" som innebär övervakning av sjukdomen 2018 till 2020 då CWD är en ytterst smittsam prionsjukdom, fatal för cervider (2, 3). Europeiska livsmedelsmyndigheten (EFSA) framhöll att CWD även kan vara en potentiell zoonos (24). EU har infört ett treårigt program för övervakning av CWD i Estland, Finland, Lettland, Litauen Polen och Sverige, omfattande minst 6 000 prover per land, fördelade på hägnade hjortdjur, frilevande hjortdjur och ren (11).

Norge påbörjade redan efter det första påvisade fallet hos ren en kartläggning av CWD och man skaffade sig en överblick av den geografiska utbredningen genom att redan under höst-jakten 2016 med hjälp av norska jägare som levererade prover till de norska myndigheterna. Norsk institutt för naturforskning (NINA) organiserade insamlingen, tillsammans med kommuner, Mattillsynet och Statens naturoppsyn (SNO) så att flera tusen fallvilt kunde testas för CWD (20) och redan vid årsskiftet 2016/17 hade Norska veterinärinstituttet analyserat 10 100 hjortdjur, 4 400 älgar, 2 600 hjortar, 2 600 renar och 500 rådjur omfattande både viltlevande som hägnade. Idag har Norge testat 41641 hjortdjur från 2016 till 04.06.2018 med 23 positiva fall (29). För att förhindra vidare smitta beordrade Norska myndigheter masslakt av cirka 2000 renar på Nordfjella, vilket utfördes till och med vintern 2018. I Norge övervakar och kartlägger man CWD på två sätt, i) test av fallvilt som är ett år och äldre, och ii) insamling av prover från jakt. Dessutom sker övervakning via GPS-märkning av älg, ren och hjort i de trakter där man påträffat djur med CWD (20).

I Sverige påbörjades övervakningen den 1 januari 2018 och riktades inledningsvis mot älgar i Jämtland. Jord-

bruksverket menar att det är första steget i en utvidgad och landsomfattande riktad övervakning av CWD (11). I Finland har CWD övervakats sedan 2003, men fram till nu har inga av de > 2 000 analyserade proverna varit positiva för CWD (16). Övervakningen av CWD har nu intensifierats också i Finland sedan början av 2018 och kommer att trappas upp ytterligare i Kuhmo och Kainuu. I övriga landet föreslår finska regeringen att man tillämpar en s.k. passiv övervakning d.v.s. man bara undersöker fallvilt och trafikdödat vilt.

Den potentiella effekten av CWD hos farmad hjort, likasom hos viltlevande och semi-domesticerade hjorddjur är starkt oroande. Om den eventuella förekomsten av prionsjukdomar hos hjorddjur i Sverige inte undersöks seriöst finns risk för att man skapar onödigt oro och spekulation och eventuellt allmän rädsla. Betydelsen av CWD för svensk viltförvaltning, jakt på älg (83 000 djur) (12), hjort (148 000 djur) (25) samt slakt på ren (60 000 djur) (13) för konsumtion bör tas på yttersta allvar och bör inte underskattas. För konsumtion av viltkött samt jakt är det nödvändigt med en frisk älg- och hjortstam vars kött inte är kontaminerat med prioner. Viltkött utgör idag ca 3-4 % av Sveriges köttkonsumtion och svenska familjer konsumerar ca 10 000 ton älgkött per år. En förutsättning är att vi har friska viltstammar och att ingen smittsam sjukdom som kan spridas till tamdjur och människa

NORDAMERIKANSK FORSKNING

Den forskning som är gjord i Nordamerika visar att CWD är den mest smittsamma av alla prionsjukdomar och att smittspridningen är svår att stoppa, speciellt om sjukdomen etablerat sig och får fäste (4). I USA pågår epidemiologisk forskning om eventuell överföring av CWD till människor, indikerat av misstänkta dödsfall och ovanliga epidemiologiska mönster eller kluster (i endemiska områden) av CJD. Amerikanska forskare menar att CWD anpassar sig lätt till nya värdar, lättare än BSE och att en sådan anpassning är avgörande för hur lätt sjukdomen överförs mellan arter. Forskning pekar på att CWD-stammar kan infektera genotyper vilka tidigare ansetts vara "resistenta". Man har t.ex. visat att möss som uttrycker hjortens allel (S96-PRNP), som tidigare visat sig vara resistent mot olika cervid-prioner, är mottagliga för (H95 + CWD-prioner). Vilket visar att potentialen för uttryck av nya stammar ökar möjligheten för att exponera flera hjorddjurarter och för att utöka utbredningen av smittan i världen (6, 9).

Forskare har nyligen visat att prionproteinet kan överföras via växer (8) och menar att om man inte lyckas stoppa CWD snabbt och får sjukdomen under kontroll, eller stampas ut kommer den att få stora konsekvenser om den inte snabbt kontrolleras. I Nordamerika har sjukdomen varit känd i 50 år, först upptäckt i Colorado och nu spridd över amerikanska kontinenten. Endast en stat har lyckats begränsa sjukdomsutvecklingen, i alla andra stater sprider

sig sjukdomen, förvärras och intensifieras. Sjukdomen övervakas och förvaltas självständigt av varje stat och på olika sätt, inom vissa områden kontrollerar CWD hjortpopulationerna då dödligheten är högre än reproduktionen. Man försöker genom organiserad avskjutning av viltpopulationer reducera infektionshastigheten och förbjuder utfodring eller utsättning av saltstenar för att minska infektionsrisken mellan individer och hjorddjur.

NORSK FORSKNING

Jämfört med Nordamerika skiljer sig de skandinaviska hjortpopulationernas artsammansättning åt. I Skandinavien har vi täta stammar av klövvilt medan man i Nordamerika har mycket glesare populationstätheter, vilket kan innebära att vi kan få en helt annan bild av spridningen i våra Skandinaviska populationer. Därför satsar Veterinärinstitutet i Norge stort på CWD-forskning avseende kontroll och sjukdomsbekämpning, en forskning som stöts av deras Landbruks- och matdepartement. Forskningen fokuseras kring fyra frågeställningar (20).

Upptäckten av två varianter av CWD, en hos ren och en hos älg.

Molekylära analyser har visat att CWD hos norsk vildren är densamma som hos CWD hos hjorddjur i Nordamerika, medan CWD hos de norsk älg och hjort skiljer sig ifrån renens och från klassisk CWD. Forskningen koncentrerar sig nu på att förstå olikheterna och den nya prionstam som framträtt. Man vet idag inte något om smittsamhet inom arten och mellan olika djurarter samt spridningsrisk av CWD hos älg. I Norge undersöker man den funktionen genom att smitta möss som är transgena för PrP-genen från en annan art (20).

Epidemiologiska studier

Forskare vid universitetet i Oslo studerar förekomsten och spridningen av CWD med hjälp av teoretiska modeller, som t.ex. vildrensflockens storlek, täthet, åldersstruktur och hur CWD kan tänkas spridas från djur till djur. En sådan epidemiologisk modell kan sen användas som verktyg för kontroll som "stamping out", jakt på yngre som äldre djur etc. Man kan dessutom beräkna hur säkert det går att bedöma om smittspridning kommas att ske till nya flockar.

Diagnostik

Forskare på Norges Miljö- och Biovetenskapliga universitet (NMBU) och NINA arbetar med att ta fram diagnostiska metoder för att påvisa prioner i lymfatisk vävnad som lymfknotor, före innan smittan visar sig i hjärnvävnad. I Nordamerika används vävnadsbiopsi för att testa för prionsjukdom på levande hjorddjur. Forskare på Norska Veterinärhögskolan och NMBU har därför utvecklat en test för CWD genom att undersöka tarmlymfknotor hos levande får. Testen kommer att få stor betydelse för att testa inte minst tamren och farmade hjortar.

Genetisk sensitivitet hos hjortdjur.

Olika genetiska uppsättningar av PRioN Protein-genen, PRNP hos hjortdjur och hos andra arter kan ha stor betydelse för sensitiviteten för att utveckla prionsjukdomar. Genetisk variation i PRNP kan vara väsentlig då t.ex. en PRNP-allel hos får t.ex. gör den helt resistent mot scrapie. Även hos hjort och andra djur finns genetiska varianter som är mer eller mindre resistent respektive mottagliga för CWD. Norska forskare kommer därför att kartlägga den genetiska variationen hos olika norska hjortstammar.

UPPTRÄDER EN TSE-SJUKDOM HOS ÄLG I SVERIGE?

I Norge har CWD fått stora konsekvenser och det är bekymmersamt om CWD sprider sig från Norge till grannländerna eller att CWD redan finns på hela Skandinaviska halvön. Vår teori är att hela Skandinavien kan ha en prionliknande eller -associerad sjukdom som potentiellt är en zoonotisk sjukdom. PrP-polymorfism hos svenska hjortdjur kan vara kopplad till CWD och/eller de symptom som setts hos svenska hjortdjur tidigare, eller som ses i dag.

Vi har tidigare rapporterat i Svensk veterinärtidning om att det hos svensk älg, finns en unik genetisk förändring i genen PRNP som kodar för PrP. Förändring resulterar i ett aminosyra-byte från lysin (K) till glutamin (Q) i position 109, och vi har studerat om förändringen kan påverka processningen av PrP samt hur PRNP-mutationens spridning ser ut i älgstammen (27, 28).

En ökad dödlighet observerades hos svensk älg under 1980- och 90-talet vilken kom att benämnas Moose Wasting Syndrome (MWS). Symptomen som dessa älgar uppvisade var avmagring, utmärgling, CNS-störningar, sår- och håravfall på kroppen, ofta blindhet och ibland benskörhet. Den makroskopiska bilden påvisade lesioner i matsmältningssystemet, slemhinnor, utarmning av lymfatiska organ etc. Djuren avlivades på grund av onormalt beteende, som cirklande gång, brist på rädsla för människor och allmän nedsatthet. Beskrivna histologiska förändringar var

i olika svårighetsgrad; Purkinje-celldeneration, svullna perikaryoner, axoner och dendriter, likväl som missformade, krympta/pyknotiska perikaryoner, förlust av eller döda Purkinje-celler som lämnade tomrum och formationer, fyllda och omgivna av Bergmanceller. Ektopiska Purkinje-celler sågs också i det granulära cellskiktet som också uppvisades partiell atrofi och utarmning av granulära celler, diagnostiserat som abiotrofi (23).

SVENSKA PRELIMINÄRA FORSKNINGRESULTAT

Genetiska studier

Vi har undersökt frekvensen av den unika PRNP-mutanten och kartlagt dess utbredning i Sverige både i dåtid och nutid. Vi har också i pilotförsök, undersökt hjärnvävnad från friska och sjuka älgar för att se hur den genetiska varianten är knuten till MWS.

Klyvningsmönster av älg-PrP

Preliminära resultat visar att den homozygota 109Q/Q-varianten av älg-PrP har ett avvikande a-klyvningsmönster jämfört med de homozygota 109K/K- och heterozygotiska 109K/Q-varianterna. Denna PrP-polymorfism kan påverka proteolytisk behandling av PrP i hjärnhomogenatet och pekar på subtila PrP-konformations- eller aggregationskillnader mellan de olika genotyperna (Linné et al. opubl). Resultatet kan tyda på ett möjligt samband mellan mutationen K109Q och MWS hos älg.

Detektion av PrP-aggregat

Vi vidareutvecklar också "Proximity Ligation Assay Rolling Circle Amplification" (PLARCA) en metod som detekterar små aggregat av PrP. Metoden är mycket känslig så även mycket små mängder av aggregerat protein går att upptäcka. Vårt mål är att se om vi med denna känsliga metod kan upptäcka skillnader mellan vildtyp (den normala fenotypen) och muterat PrP.

Ett professionellt alternativ till krage



Medical Protection
Cover Body



Medical Protection
Cover Framben



Medical Protection
Cover Bakben



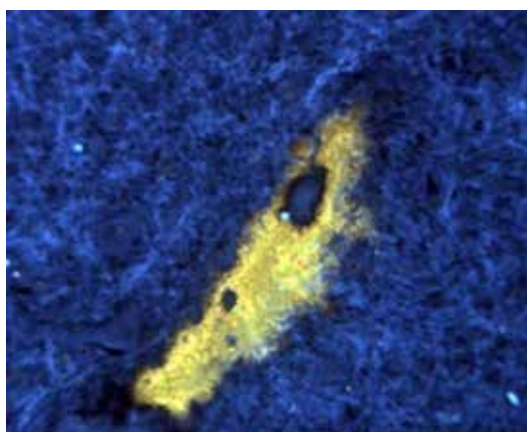
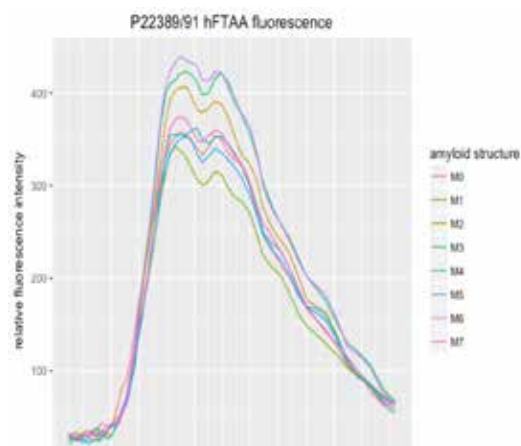
Medical Protection
Cover med Scanditex.
För skydd av sår och
bandage.



www.scandiop.se

Luminescent Conjugated Oligothiophenes staining (LCO-färgningar)

Som ett led i att detektera skillnader mellan PrP-varianter har vi även färgat in snitt med LCO-prober. I sjuka älghjörnor påvisades LCO-positiva proteinaggregat. Histologiskt har LCO/LCP (liquid crystal polymer)-prober använts för att återge närvaron av proteinaggregat med amyloid-liknande strukturer med hjälp av högkänsliga fluorescensfärger. Preliminära data av LCO-färgad vävnad från älgar med MWS påvisar närvaron av aggregat positiva för PrP. Fi-gur 2 visar en älg med MWS (P2389/91) 2 år gammal med genotyp CC. Fler av de undersökta älgarna var positiva för förändringar i hjärnvävnaden, typiska för neurodegenerativ sjukdom.



Figur 2. Älgen 2-årig tjur (SVA-Pnr: 2389/91) skjuten vid älgjakten 1991-10-15 i Skephult, tidigare Älvsborgs län uppvisande typiska MWS-symtom. Älg med tydlig LCO-positivt amyloidaggregat i rupturerat blodkärl.

Patologi

Den 2 år gamla älgen (SVA Pnr 2389/91) uppvisade för MWS typiska patologiska förändringar som lesioner i munslemhinnan, caudalt brun missfärgning av tungan. Lymfknutorna var små och tunna. Hjärtmuskeln var något lös i konsistensen med lite fett i coronarfårorna, med petechier i endokardiet. Mjälten var stor, fylld med blod och hade en svampig konsistens. Även njurarna var blodfyllda. En kraftig hemorragisk enterit fanns i alla delar av tarmen och slemhinnan i abomasum var missfärgad.

Histopatologin visade att hjärnan hade väl fyllda blodkärl och med små och ibland mörka neuroner (neurofagi?). Även stora kondenserade bleka neuroner sågs i cerebellum och lamina granularis var något tunn. Den orala stratum corneum var uppfransad och med sprickbildningar som bildade många små mikroabcesser. I stratum corneum sågs också spongios med många nukleotider. Mjälten uppvisade mild lymfocytopeni, med få aktiva centra i den vita pulpan, cellerna som uppträdde runt dessa centra var neutrofiler, mastceller, monocyter och gliaceller. Lymfknutorna uppvisade hemosideros och mild lymfocytopeni. Tunntarmen hade lymfstas i villi och epitelet var nekrotiserat ner till sin halva höjd med välfyllda blodkärl. I lamina propria sågs mononukleotider och ett ökat antal bågarceller. Endast tarmkörtlarna (krypt av Lieberkühn) hade epitelceller kvar. Ett ökat antal av monocyter, gliaceller och mastceller och aktiva panethceller sågs. Tjocktarmens yta var eroderad och det yttre skiktet i epitelet var nekrotiserat samt eroderat.

SUMMARY

Chronic Wasting Disease (CWD) in Europe was first confirmed in 2016 in Norwegian reindeer and moose, close to Swedish border. Since then, additional cases have been confirmed in Norway, and recently a CWD infected moose was identified also in Finland. CWD is a prion disease and associated with conversion of the α -helical prion protein (PrP) into a β -sheet insoluble infectious conformer. Our purpose is to determine if the previously identified polymorphism in the PrP encoding gene (PRNP) is associated with a disease, Moose Wasting Syndrome; refine and develop methods for early detection and characterization of aggregated prion protein and amyloid fibrils. We have new samples as well as historical collections of healthy and sick Swedish moose. The EU Commission points out that food security is of great concern for public health and that meat should originate from secure sources. In Sweden, 83,000 moose, 148,000 deer and 60,000 reindeer are harvested and slaughtered annually for human consumption. Thus, we urgently need to increase our understanding of the spread of CWS, improve our ability to detect the disease and determine if Swedish cervids today or historically are exposed to prions.

REFERENSER

- 1 Belay, ED et al. Chronic wasting disease and potential transmission to humans. *Emerging Infectious Diseases*, 2004, 10, 6.
- 2 Commission implementing decision (EU) 2016/1918 of 28 October 2016 concerning certain safeguard measures in relation to chronic wasting disease (notified under document C(2016) 6815), *Official Journal of the European Union*.
- 3 Commission Regulation (EU) 2017/1972 of 30 October 2017 amending Annexes I and III to Regulation (EC) No 999/2001 of the European Parliament and of the Council as regards a surveillance programme for chronic wasting disease in cervids in Estonia, Finland, Latvia, Lithuania, Poland and Sweden and repealing Commission Decision 2007/182/EC
- 4 cwd-info.org
- 5 Czub, S et al. First evidence of intracranial and peroral transmission of Chronic Wasting Disease (CWD) into *Cynomolgus* macaques. 2017, PRION Conference abstract.
- 6 Duque Velásquez, K. et al. Deer prion proteins modulate the emergence and adaptation of chronic wasting disease strains. *J Virol* 2015, 89, 24.
- 7 EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) European Food Safety Authority (EFSA). 2010. Scientific opinion on the results of the EU survey for Chronic Wasting Disease (CWD) in cervids, *EFSA Journal*, 2010, 8, 10, 18611.
- 8 Geist, V et al. The challenge of CWD: Insidious and dire only immediate action will avoid catastrophic outcomes. *Living Legacy White Paper Alliance for Public Wildlife*, 2017, Vers 1.0, pp 33.
- 9 Hannaoui, S. et al. Chronic wasting disease. emerging prions and their potential risk. *Plos Pathogens* "Pearls" collection (invited), 2017, 13, 11.
- 10 Health Products and Food Branch (HPFB). 2017. Risk Advisory Opinion: Potential Human Health Risks from Chronic Wasting Disease Prepared by. Bureau of Microbial Hazards (BMH), Food Directorate, Health Products and Food Branch, Health Canada, 2017.
- 11 <http://www.jordbruksverket.se/amnesomraden/djur/sjukdomarochsmittskydd/smittsamadjursjukdomar/tse/avmagringssjukacwd.4.40012a0b154e-5567305bf10f.html>
- 12 <https://jordbruketisiffror.wordpress.com/2016/08/12/falda-algar-20152016>
- 13 <https://jordbruketisiffror.wordpress.com/2017/02/06/slakt-av-ren-och-vardet-av-ren/>
- 14 <https://nina.no/cwd>
- 15 https://www.evira.fi/en/animals/current_issues/2018/moose-found-dead-in-forest-with-chronic-wasting-disease/
- 16 <https://www.evira.fi/en/shared-topics/news/study-on-chronic-wasting-disease-in-cervids-close-to-completion--the-disease-has-not-been-detected-in-finland/>
- 17 <https://www.vetinst.no/forskning-inn-ovasjon/pagaende-forskningsprosjekter/cwd-forskning-pa-skrantesjuka-cwd#st-hash.g3LVGCr9.dpu>
- 18 <https://www.vetinst.no/sykdom-og-agens/chronic-wasting-disease/the-first-detection-of-chronic-wasting-disease-cwd-in-europe>
- 19 Kong, Q. et al. Chronic wasting disease of elk: transmissibility to humans examined by transgenic mouse models. *Neurosci*. 2005, 25, 35, 7944-7949.
- 20 Madslie, K. et al. Skrantesyke (CWD) påvist i Norge – status og veien videre. *Hjorteviltet*, 2017, pp 53-55, www.hjortevilt.no
- 21 Mitchell CJ et al. Experimental oral transmission of Chronic Wasting Disease to reindeer (*Rangifer tarandus tarandus*). *PLOS/One*, 2012.
- 22 Nyström & Hammarström 2015. *Scientific Reports* 5:10101 | DOI: 10.1038/srep10101
- 23 Rehbind, C. et al. Wasting syndrome in Swedish moose (*Alces alces* L.) Results from field necropsies. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2004, 16, 35, 43.
- 24 Ricci, A et al. 2017. Hazard analysis approaches for certain small retail establishments in view of the application of their food safety management systems. *EFSA Journal*, 2017, 2017, 15, 3, 4697 www.efsa.europa.eu/efsajournal.
- 25 Swedish Hunters' Association Trender i skattad avskjutning i Sverige 1939-2015 Svenska Jägarförbundets viltövervakning, 2016, pp 34.
- 26 Waddell, L et al. Current evidence on the transmissibility of chronic wasting disease prions to humans-A systematic review. *Emerg Dis*, 2017, Review.
- 27 Wik, L et al. Polymorphism and variants in the prion protein sequence of European moose (*Alces alces*), reindeer (*Rangifer tarandus*), roe deer (*Capreolus capreolus*) and fallow deer (*Dama dama*) in Scandinavia. *Prion*, 2012, 6, 3.
- 28 Wik, L. et al. Älvsborgsjukan hos älg- nya rön. *Svensk VetTidn*, 2013, 12, 17-20.
- 29 www.vetinst.no/sykdom-og-agens/chronic-wasting-disease;http://apps.vetinst.no/skrantesykestatistikk/NO/
- 30 Rehbind, C. et al. Wasting syndrome in Swedish moose (*Alces alces* L.) Results from field necropsies. *Microbial Ecology in Health and Disease*. 2004, 16, 35, 43.