

# Skrapesyke Nor98 – er det en smittsom sykdom?

**Skrapesyke Nor98, en atypisk form av skrapesyke, ble første gang påvist i 1998 i Norge. Sykdommen opptrer forskjellig fra klassisk skrapesyke og synes blant annet å være lite smittsom under naturlige forhold. Det stilles nå spørsmål ved om skrapesyke Nor98 kan ha en spontan opprinnelse, det vil si at sykdommen opptrer spontant uavhengig av en ytre smittekilde. Kunnskap om sykdommens etiologi er vesentlig for hvordan sykdommen skal kontrolleres.**

## Petter Hopp

Veterinærinstituttet  
Seksjon for epidemiologi  
Postboks 750 Sentrum  
0106 OSLO  
E-post: petter.hopp@vetinst.no

## Bjørn Bratberg

Veterinærinstituttet  
Seksjon for patologi

## Torfinn Moldal

Veterinærinstituttet  
Seksjon for patologi

## Sylvie L. Benestad

Veterinærinstituttet  
Seksjon for patologi

**Keywords:** aetiology, atypical scrapie, epidemiology, Nor98, pathology

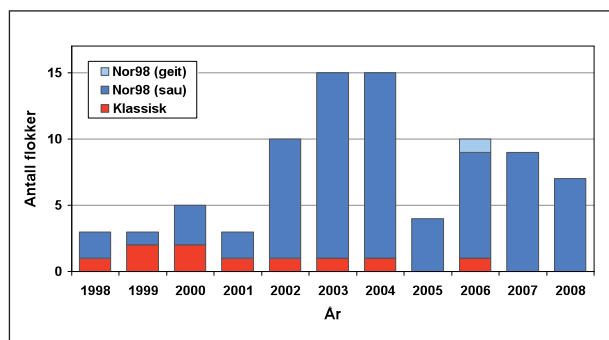
## Innledning

Skrapesyke er en overførbart, nevrologisk sykdom hos sau og geit, og klinisk sykdom har alltid dødelig utgang. Skrapesyke tilhører de overførbare spongiforme encefalopatiene (transmissible spongiform encephalopathy, TSE) sammen med blant annet bovin spongiform encefalopati (BSE, kugalskap) hos storfe, chronic wasting disease (CWD) hos hjortedyr og Creutzfeldt-Jakob sykdom (CJD) hos menneske. Alle TSE-ene karakteriseres ved at et vertseget protein, prionprotein (PrP<sup>C</sup>), omdannes til en anormal form kalt skrapesyke-prionprotein (PrP<sup>Sc</sup>). PrP<sup>Sc</sup> er motstandsdyktig mot proteaser, og en opphopning av PrP<sup>Sc</sup> i vertens sentralnervesystem leder via ukjente mekanismer til dyrets død. Det etiologiske agens for TSE-ene er fremdeles ikke endelig fastslått, men den mest aksepterte teorien er at det smittsomme agens er PrP<sup>Sc</sup>, eventuelt i samspill med andre faktorer (1). Dersom prion-teorien er korrekt, betyr det at man står overfor en egen gruppe av infeksjøs agens, nemlig infeksjøs protein og derav navnet prion (proteinous infectious particle).

Skrapesyke opptrer med minst to typer, klassisk skrapesyke og skrapesyke Nor98 (2). Klassisk skrape-

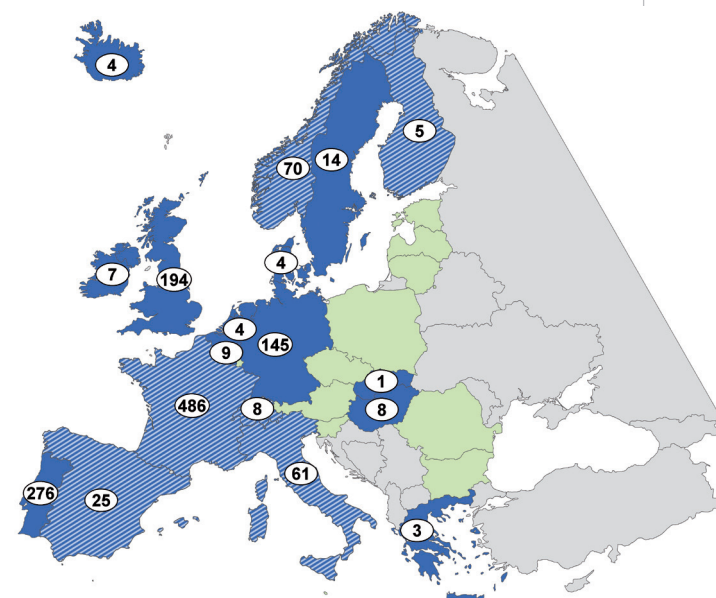
syke ble beskrevet klinisk i første halvdel av 1700-tallet i England. I Norge ble sykdommen påvist hos importert sau i 1958 og første gang hos norskavlede dyr i 1981. Det er flere beretninger om sau med skrapesykelignende symptomer fra tidlig på 1900-tallet, og det kan ikke utelukkes at sykdommen kom til Norge fra Europa med importerte dyr allerede på slutten av 1800-tallet. I løpet av 1990-årene opplevde Norge en sterk økning i antall saueflokker med skrapesyke, og det toppet seg med 32 positive flokker i 1996 (3). Dette førte til etablering av det nasjonale overvåkings- og kontrollprogrammet for skrapesyke med en intensivert passiv overvåking og overvåking av normalslakt ved histologisk undersøkelse av hjerne-stammen. I 2002 etablerte EU skrapesykeovervåking av normalslakt og selvdøde og avlivede dyr med mer sensitive metoder, og det norske overvåkingsprogrammet ble justert for å være i samsvar med EU-regelverket (4). Fra 1998 til 2008 er det registrert ti besetninger med klassisk skrapesyke i Norge (Figur 1). Klassisk skrapesyke er påvist i de fleste områder av verden med sauehold, med unntak av Australia og New Zealand.

Skrapesyke Nor98 ble identifisert for første gang



Figur 1. Antall nye norske besetninger der det er påvist dyr med klassisk skrapesyke eller skrapesyke Nor98 fra 1998 til 2008. (Basert på 5.)

i 1998 i Norge, derav Nor98 (6), og ved utgangen av 2008 var sykdommen påvist i 73 sauebesetninger og én geitebesetning. Totalt utgjør skrapesyke Nor98 88 % av alle besetningene med påvist skrapesyke fra 1998 til 2008 (Figur 1). Skrapesyke Nor98 er en såkalt atypisk skrapesyke og kan skilles fra klassisk skrapesyke ved hjelp av proteinprofilen til PrP<sup>Sc</sup> ved bruk av Western blot (6). Til nå har alle tilfeller av atypisk skrapesyke i Norge, samt flere andre land, vært skrapesyke Nor98, og det diskuteres om atypisk skrapesyke og skrapesyke Nor98 er synonyme begreper. Atypisk skrapesyke og/eller skrapesyke Nor98 er påvist i de fleste land i Vest-Europa (Figur 2) (7), på Falklandsøyene (8), i USA (9) og i Canada (A. Balachandran, National & OIE Reference Laboratory for scrapie and CWD, Canada, personlig meddelelse). Vi vil heretter benytte begrepet Nor98 når vi omtaler norske tilfeller, mens vi vil benytte begrepet Nor98/atypisk skrapesyke når vi også inkluderer utenlandske tilfeller.



Figur 2. Europeiske land der det er rapportert atypisk skrapesyke eller skrapesyke Nor98. Antallet angir påviste tilfeller fram til og med juni 2008 (basert på opplysninger fra de nasjonale referanselaboratoriene høsten 2008). Blått: Nor98/atypisk skrapesyke påvist hos sau. Blått og lyseblått stripet: Nor98/atypisk skrapesyke påvist hos sau og geit. Grønt: Nor98/atypisk skrapesyke ikke påvist. Grått: Ingen opplysninger.

Det regnes vanligvis med tre prinsipielt forskjellige etiologiske mekanismer for TSE-ene. Den første er at sykdommen overføres horisontalt mellom dyr, enten ved at sykdommen smitter naturlig ved direkte kontakt mellom dyr slik som for klassisk skrapesyke (10) og CWD (11), eller ved at sykdommen overføres indirekte ved kontaminert materiale som via kjøtt-

Tabell 1. Totalt antall sau testet for TSE og antall sau positive for skrapesyke Nor98 i den passive og den aktive overvåkingen av sau, samt sau undersøkt som en del av destruksjon av flokker med skrapesyke fra 1998 til 2008 (16-22). Primært testen i den aktive overvåkingen var histologisk undersøkelse fra 1998 til juni 2001 (2001a), Bio-Rad Platelia (endret navn til Bio-Rad TeSeE) fra juli 2001 (2001b) til januar 2006, og Bio-Rad TeSeE sheep and goat fra februar 2006.

År	Klinisk mistanke om skrapesyke		Normalslaktede dyr		Selvdøde og avlivede		Oppfølging av flokker med skrapesyke Nor98	
	Testet	Positive for Nor98	Testet	Positive for Nor98	Testet	Positive for Nor98	Testet	Positive for Nor98
1998	193	2	2 702	-	-§	-	-†	-
1999	231	1*	2 689	-	-§	-	-†	1
2000	47	3	2 570	-	101	-	-†	-
2001a	17	-	449	-	35	-	-†	-
2001b	19	-	2 281	2	63	-	-†	-
2002	39	3	13 552	3	1 822	3	357	-
2003	15	1	33 523	5	3 363	8	975	-
2004	16	2	10 462	8	3 367	4	616	-
2005	7	1	10 879	2	3 605	1	270	-
2006	25	-	10 255	4	4 586	4	267	-
2007	11	-	9 140	2	4 401	7	173	-
2008	20	-	8 727	4	4 384	3	189	-
<b>Total</b>	<b>640</b>	<b>13</b>	<b>107 229</b>	<b>30</b>	<b>25 727</b>	<b>30</b>	<b>2 847</b>	<b>1</b>

\* Sannsynlig Nor98 basert på patologiske forandringer.

§ Selvdøde og avlivede er inkludert blant klinisk mistanke om skrapesyke.

† Det ble ikke laget statistikk over oppfølging av positive besetninger før 2002.

benmel for BSE (12). Den andre mekanismen er at sykdommen opptrer spontant uten ytre tilførsel av det smittsomme agenset. Dette regnes å være mekanismen for sporadisk CJD, den vanligste formen av CJD hos mennesker med en forekomst på cirka en halv til to tilfeller per én million personer årlig. Den siste mekanismen er såkalt familiær TSE (for eksempel Gerstmann-Sträussler-Scheinker sykdom (GSS), fatal familiær insomnia og familiær CJD hos menneske) der opptreden av sykdommen er assosiert til spesielle mutasjoner i PrP-genet (Prnp). Man antar at også ved familiære TSE-er opptrer sykdommen uten ytre tilførsel av et smittomt agens. Familiære TSE-er kan dermed ses på som spesialtilfeller av spontant opptredende TSE der de fleste individer med mutasjonen får sykdommen (13). Foruten disse etiologiske mekanismene kan alle TSE-ene overføres iatrogen, for eksempel ved bruk av utilstrekkelig rengjorte instrumenter, kontaminerte vaksiner, medikamenter basert på vevsmateriale og ved vevstransplantasjoner (14).

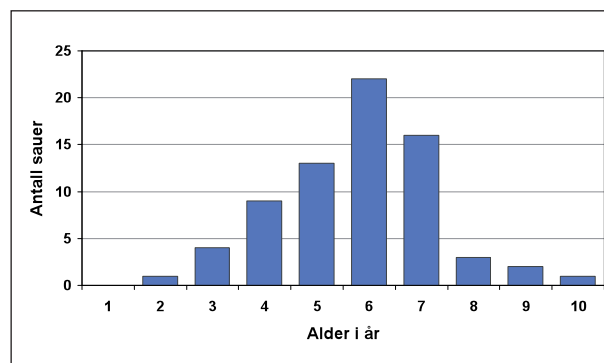
I 2005 ble det rapportert at Nor98/atypisk skrapesyke er overførbart til mus ved intracerebral poding i eksperimentelle smittforsøk (15), og sykdommen oppfyller dermed kriteriet om overførbart for TSE. Det er til nå ikke observert smitteoverføring av Nor98/atypisk skrapesyke under naturlige forhold i motsetning til det man ser ved klassisk skrapesyke. Det er derfor blitt foreslått at atypisk skrapesyke kan være en spontant opptredende TSE hos sau og geit (6). Målet med denne artikkelen er å presentere en oversikt over kunnskapen om skrapesyke Nor98/atypisk skrapesyke med hovedvekt på sykdommens etiologi og agensets opprinnelse.

### Nor98/atypisk skrapesyke hos sau

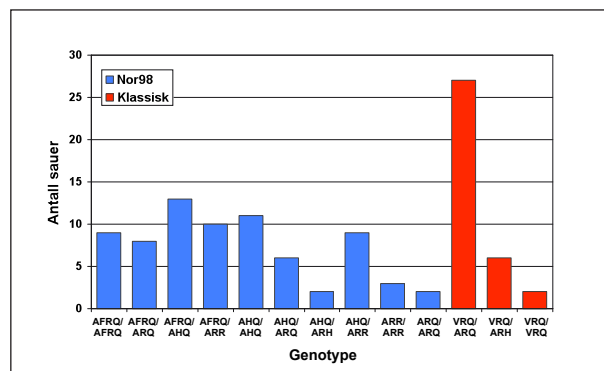
De fleste kasper med Nor98 er blitt diagnostisert gjennom aktiv overvåking av normalslaktet sau eller hos selvdøde og avlivede sauer (Tabell 1). I denne aktive overvåkingen foreligger det oftest ingen opplysninger om dyret. Kliniske tilfeller som er identifisert gjennom den passive overvåkingen, har derfor gitt svært verdifulle bidrag i arbeidet med å beskrive sykdommens klinikk og patologi.

### Kliniske observasjoner

Det har ikke vært mulig å oppstalle og foreta en nærmere klinisk undersøkelse av sauer med mistanke om Nor98. De opplysninger vi har mottatt, skriver seg fra produsenter, veterinære anamneser og tilleggsopplysninger som innhentes i ettertid. De tidlige symptomene ved Nor98 er vage og beskrives som endret oppførsel og skyhet, og ofte avmagring. For å få bedre registrering av klinikk ble det for de første 47 norske Nor98-kasper innhentet nærmere opplysninger fra produsentene. Resultatene viste at kliniske symptomer ble observert hos 31 (66 %) dyr. Det hyppigste og mest typiske funnet var progressiv ataksi i bakparten og ukoordinerte bevegelser, som var observert hos knapt halvparten (20 dyr). Det nest hyppigste



Figur 3. Aldersfordeling av norske sauer med påvist skrapesyke Nor98 fra 1998 til 2008.



Figur 4. Fordelingen av prionproteingentotype hos norske sauer med påvist klassisk skrapesyke eller skrapesyke Nor98 fra 1998 til 2008. (Oppdatert fra 32.)

funnet var avmagring som ble registrert hos 13 dyr. Sju av dyrene ble karakterisert som nervøse og med endret oppførsel. Fire av dyrene hadde tendens til å gå i ring, og det viste seg senere at ett av disse hadde samtidig encefalittisk listeriose. To dyr viste tetraparese, og ett av disse hadde blitt klinisk diagnostisert som melkefeber. Det var samtidig opptreden av avmagring og ataksi hos åtte dyr. Ullavfall forekom hos tre dyr, men kløe ble aldri påvist. Det kliniske forløpet for Nor98 kasper har variert fra én uke til åtte måneder (6, 23).

Kasuistikker fra enkelt dyr rapportert fra utlandet bekrefter i stor grad funnene fra Norge. De dominerende funnene er ataksi, sløvhet, nervøsitet, skjelving og avmagring (8, 24-26). Manglende rapportering av symptomer hos svært mange dyr i overvåkingsprogrammet er tolket som at dyrene var tidlig i sykdomsutviklingen, og at kliniske symptomer ikke var utviklet eller var svært vage.

Symptomer fra bevegelsesapparatet, sentralnervøse symptomer og avmagring ses også ved klassisk skrapesyke. Klassisk skrapesyke skiller seg fra Nor98 skrapesyke ved hyppigheten av de forskjellige symptomene og ved at kløe og ullavfall er hyppig og typisk (27, 28). Kløe eller positiv kløerefleks er kun rapportert fra ett kasper med Nor98/atypisk skrapesyke i England (24).

### Alder

I Norge er gjennomsnittsalderen for kasper med Nor98

## Prionproteinets genetik

Prionproteinet (PrP) hos sau består av 256 aminosyrer (36). Hvert dyr har to alleler som koder for PrP (ett fra hvert kromosom), og disse utgjør dyrets PrP-genotype. Det er beskrevet mer enn 55 forskjellige PrP-alleler hos sau (31). Genetisk variasjon i kodonene 136, 154 og 171 er de første som ble rapportert, og oftest betegnes PrP-allelene med ett-bokstavforkortelsen for aminosyren i disse kodonene. For eksempel angir ARQ et allel som koder for alanin (A), arginin (R) og glutamin (Q) i henholdsvis kodon 136, 154 og 171. De vanligste allelene er VRQ, ARQ, AHQ, ARR og ARH (V = valin, H = histidin). ARQ kalles ofte villtypen da dette oppfattes som det opprinnelige allelet, ettersom de fleste andre kjente alleler kan fås ved kun én punktmutasjon i genet som koder for ARQ (37). Ved endringer i andre kodon enn de tre vanligste angis det oftest med aminosyreforkortelsen for den nye aminosyren og kodonnummer. For eksempel vil AF<sub>141</sub>RQ betegne allelet der kodon 141 er endret til fenylalanin (F) i forhold til villtypen.

Prionproteingenet hos geit har 96 % homologi med genet hos sau (38), og aminosyresekvensen hos villtypen av prionproteinet hos geit er identisk med villtypen hos sau. Det er beskrevet mer enn 25 forskjellige alleler hos geit (39). De fleste mutasjonene er forskjellige fra de man ser hos sau, men endringen fra arginin (R) til histidin (H) i kodon 154 forekommer hos begge arter (39).

mellom seks og sju år, men har variert fra to og et halvt til ti år (Figur 3). Hos normalslaktede dyr har gjennomsnittsalderen vært sju år, mens den hos kasus oppdaget ved undersøkelse av klinisk mistenkelige dyr eller selvdøde og avlivede dyr har vært 5,7 år. Til sammenligning er alderen på kliniske kasus hos sau med klassisk skrapesyke oftest mellom tre og fire år, men det er observert kasus yngre enn ett år og eldre enn åtte år (29). Det er få andre land som har like nøyaktige data for sauens alder som Norge, men i andre land er også erfaringen at dyr med Nor98/atypisk skrapesyke er eldre enn kasus med klassisk skrapesyke (7).

## Genetik

Det har lenge vært kjent at mottakelighet for klassisk skrapesyke har en genetisk komponent, og langt ut på 1900-tallet mente enkelte at skrapesyke kunne være en arvelig sykdom (30). I første del av 1990-årene ble det vist at variasjon i mottakelighet for klassisk skrapesykesmitte mellom individer i stor grad kunne forklares med genetisk variasjon i PrP-genet (Faktaboks 1), der VRQ-allelet gir økt mottakelighet og ARR-allelet gir økt resistens, mens effekten av allelene ARQ, ARH og AHQ ligger et sted imellom. PrP-genotypene VRQ/VRQ eller ARQ/VRQ er ansett for å være de mest mottakelige PrP-genotypene (31), og den altoverveiende del av norske kasus med klassisk skrapesyke har hatt disse PrP-genotypene (Figur 4).

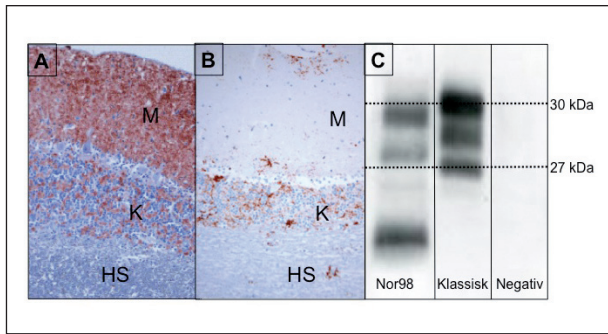
Nor98/atypisk skrapesyke påvises hos dyr som genetisk er ansett som mer motstandsdyktige mot klassisk skrapesyke. Det er vist at Nor98 er assosiert til PrP-genotyper med allelene AF<sub>141</sub>RQ og AHQ (Figur 4) (32), og dette har senere blitt bekreftet av undersøkelser i England, Tyskland og Frankrike (33-35). VRQ-allelet er aldri blitt påvist hos norske dyr med Nor98 (Figur 4) og kun i noen få tilfeller ved Nor98/atypisk skrapesyke i andre land (7). Det er lite kunnskap om sykdomsforløpet, og sykdomsbildet for Nor98/atypisk skrapesyke vil bli påvirket av PrP-genotypene, men i Norge er kliniske symptomer hyppigst observert hos dyr med AHQ-allelet.

## Patologi

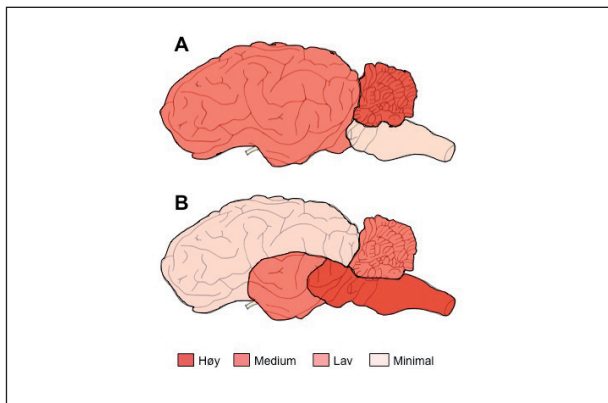
Hos dyr med Nor98/atypisk skrapesyke foreligger kun histologiske forandringer i sentralnervesystemet, og makroskopiske og histologiske forandringer som påvises i andre organer, anses som sekundære eller uavhengige av skrapesyke. Forandringene i hjernen er karakterisert ved vakuolisering i grå substans og er kvalitativt tilsvarende de som observeres ved klassisk skrapesyke, men adskiller seg ved at forandringene har ulik distribusjon i hjernen og ved at det ved Nor98 ikke påvises intranevrone vakuoler. De vakuolære forandringene er ofte uttalte i molekylærlaget i cerebellum og mindre uttalte i cerebrum og i midt- og mellomhjernen, men kan forekomme hyppig i barksonen i cerebrum og i basalganglier. I medulla oblongata og pons er det ikke vakuolære forandringer. Til forskjell fra klassisk skrapesyke er det ved Nor98 aldri påvist vakuolære forandringer i den dorsale motoriske vaguskjernen i medulla oblongata (heretter kalt vaguskjernen). Ved klassisk skrapesyke er denne kjernestrukturen primærinfeksjonsstedet i hjernen, og rutinediagnostikken har lenge vært basert på undersøkelse av medulla oblongata. Det kan også påvises vakuoler i hvit substans i flere hjerneavsnitt, og det antas at vakuolene kan oppstå sekundært, og de er ikke korrelert til påvist PrP<sup>Sc</sup>. I noen tilfeller er det svært små eller ingen vakuolære forandringer som påvises, også i tilfeller som har vist kliniske symptomer. Verken ved Nor98 eller klassisk skrapesyke foreligger det betennelsesforandringer i hjernen. Kroniske degenerative hjerneforandringer kan utløse gliacelleproliferasjon. Etter at uttak av hele hjernen ble erstattet av skjeuttak av medulla oblongata og lillehjerne i overvåkings- og kontrollprogrammet for skrapesyke, har imidlertid muligheten for full patoanatomisk bedømmelse av hjernen blitt sterkt redusert, men forandringene i norske feltkasus sammenholdt med Nor98/atypisk skrapesyke i andre land viser det samme morfologiske bildet.

## Immunhistokjemisk påvisning av PrP<sup>Sc</sup>

Ved immunhistokjemisk deteksjon har PrP<sup>Sc</sup> en annen



Figur 5. Nor98/atypisk skrapesyke skiller seg fra klassisk skrapesyke ved immunhistokjemisk farging av PrP<sup>Sc</sup> i cerebellum som illustrert i (A) sau med Nor98/atypiske skrapesyke og (B) sau med klassisk skrapesyke (M: molekylærlaget; K: korncellelaget; HS: hvit substans), samt ved Western blot-undersøkelse av PrP<sup>Sc</sup> (C).



Figur 6. Skjematiske tegning med semikvantitativ distribusjon av vakuolisering og PrP<sup>Sc</sup> i hjernen ved Nor98/atypiske skrapesyke (A) og klassisk skrapesyke (B). Jo sterkere rødfarge jo forholdsmessig mer PrP<sup>Sc</sup>. (Modifisert etter figur hentet fra Fediaevsky og medarbeidere (44), gjengitt med tillatelse fra forlegger.)

karakter ved Nor98/atypisk skrapesyke enn ved klassisk skrapesyke (Figur 5A, 5B). En fin- og grovkornet PrP<sup>Sc</sup>-deponering i både grå og hvit substans er observert. Den spesielle "stjerneaktige" immunfarging som karakteriserer PrP<sup>Sc</sup> i astrocytter i cerebellum ved klassisk skrapesyke, er ikke sett ved Nor98/atypisk skrapesyke (6, 25, 26, 40-43). I tillegg er det rapportert en spesiell globulær farging i hvit substans som synes spesiell for Nor98/atypisk skrapesyke (Figur 5A), og det er ikke rapportert intranevroneal farging slik som ved klassisk skrapesyke (43).

### Distribusjon av PrP<sup>Sc</sup>

I Nor98-tilfeller påvises PrP<sup>Sc</sup> bare i sentralnervesystemet. Avleiring av PrP<sup>Sc</sup> varierer i kvantitet og med hensyn til områder i hjernen og er ikke korrelert til vakuolære forandringer. Hyppigst og mest karakteristisk ses avleiringer i lillehjernen, og i noen tilfeller er dette eneste påvisningssted (23). Ofte kan det være rikelige avleiringer i storhjernen (Figur 6). Medulla oblongata er lite eller ikke affisert. Det er ingen avleiring av PrP<sup>Sc</sup> i kjernestrukturane i obex, noe som derimot skjer tidlig og er typisk ved klassisk

skrapesyke. Imidlertid kan det ved Nor98 være minimal forekomst av PrP<sup>Sc</sup> i, og begrenset til, den spinale trigeminskjernen (3, 20-25). Ved klassisk skrapesyke og BSE ses avleiring av PrP<sup>Sc</sup> først i vaguskjernen i medulla oblongata, og den forlengede marg er derfor benyttet som standard prøvetakingsområde i rutinediagnostikk av TSE hos småfe og storfe. Dette gjør at det kan være vanskelig å oppdage Nor98/atypisk skrapesyke i rutinediagnostikken, noe som medførte at Veterinærinstituttet tidlig gikk ut og ba om innsendelse av deler av cerebellum i tillegg til medulla oblongata i overvåkingsprogrammet for skrapesyke.

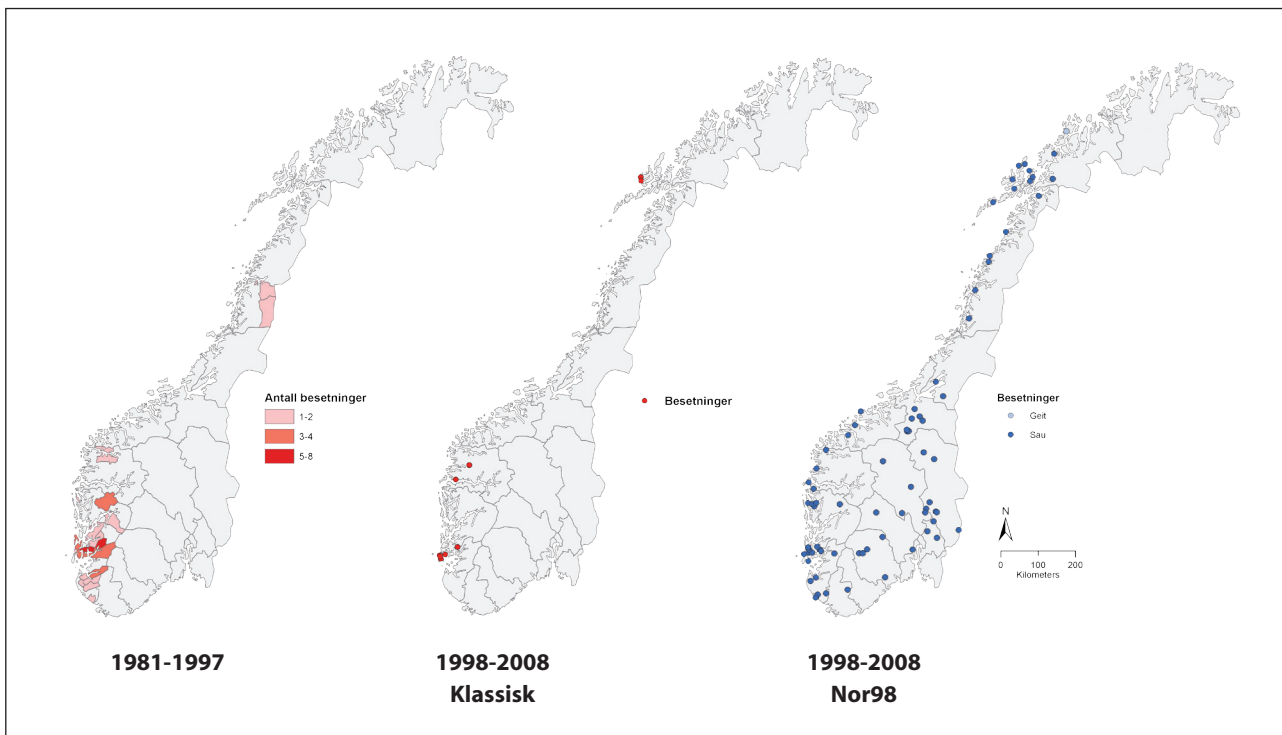
Ved skrapesyke Nor98 har svært mange av symptomene, slik som ukoordinerte bevegelser og ustøhet, vært relatert til skader i cerebellum, og dette samsvarer med lokalisering av påviste patologiske forandringer og PrP<sup>Sc</sup>-forekomst.

Det har ikke blitt påvist PrP<sup>Sc</sup> i perifert lymfatiske vev ved Nor98/atypisk skrapesyke (6, 40, 43, 45). Dette står i motsetning til de fleste andre TSE-stammene hos sau som er lymfotrope, det vil si at PrP<sup>Sc</sup> oppformerer i det lymforetikulære system før nevroinvasjon ved klassisk skrapesyke.

Det er ikke kjent hva som bestemmer om en TSE-stamme oppformerer i forskjellige vev, men to hypoteser har vært foreslått. Én mulighet er at cellene inneholder eller mangler faktorer som hemmer eller fremmer omdannelsen fra PrP<sup>C</sup> til PrP<sup>Sc</sup>. En annen er at det er den tertiære strukturen av PrP<sup>Sc</sup> i seg selv som bestemmer om proteinet klarer å binde seg til overflatestrukturer i forskjellig vev (46). Uansett hva som måtte være forklaringen, kan dette tyde på enten at PrP<sup>Sc</sup> i Nor98/atypisk skrapesyke ved en eventuell oral infeksjon går direkte fra tarmen til hjernen, eller at dannelsen av PrP<sup>Sc</sup> skjer i hjernen, uten tilførsel av initierende faktorer utenfra.

### Nor98/atypisk skrapesyke hos geit

Det er påvist ett tilfelle av Nor98 hos geit i Norge. Geita ble avlivet på grunn av mastitt, og ved obduksjon ble det tatt ut prøver for undersøkelse i regi av overvåkingsprogrammet. Geita hadde ikke vist kliniske symptomer på TSE, og det ble ikke påvist flere tilfeller i flokken (47). I et tilfelle av Nor98/atypisk skrapesyke hos en selvdød geit i Sveits var distribusjonen av PrP<sup>Sc</sup> i samsvar med det man kan se hos sau, om enn ikke typisk for Nor98 (42). Nor98/atypisk skrapesyke hos geit er også rapportert fra Frankrike, Italia, Spania og Finland (39, 48), men beskrivelser av klinikk eller patologi foreligger ikke. Som hos sau har også geit forskjellig mottakelighet for klassisk skrapesyke avhengig av PrP-genotypen (39). En studie som omfattet syv italienske kasper, dokumenterte at forekomsten av Nor98/atypisk skrapesyke var assosiert med mutasjon til histidin i kodon 154 (49). Dette tilsvarer mutasjonen som gir AHQ-allelet hos sau, et PrP-allel som er assosiert med Nor98/atypisk skrapesyke hos sau (32).



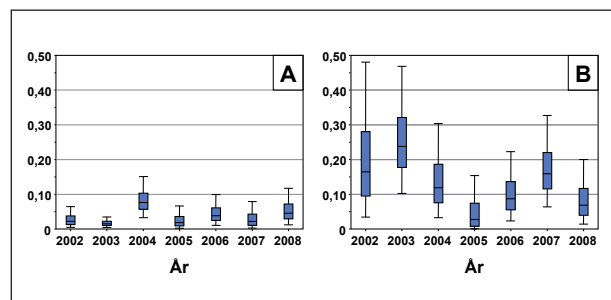
Figur 7. Geografisk fordeling av skrapesykebesetningene i Norge. I perioden 1980 til 1997 var de fleste tilfellene trolig klassisk skrapesyke. Kart B og C angir hver enkelt sauebesetning med en sirkel. (Oppdatert fra 57.)

### Molekylær og biokjemisk karakterisering av PrP<sup>Sc</sup>

De fleste diagnostiske metodene for påvisning av TSE er basert på deteksjon av PrP<sup>Sc</sup> i ufiksert hjernevev etter at det normale PrP<sup>C</sup> er fjernet ved hjelp av proteinase K. PrP<sup>Sc</sup> påvises så med immunologiske teknikker, og i dag benyttes vanligvis forskjellige kommersielle Elisa-tester i diagnostikken av både dyr med og uten kliniske symptomer. Dersom PrP<sup>Sc</sup> påvises, skiller man mellom de forskjellige TSE-stammene ved bruk av Western blot-analyse. I enkelte tilfelle vil også poddeforsøk med mus bli benyttet.

Ved Western blot viser klassisk skrapesyke tre bånd mellom 18 and 30 kiloDalton (kDa) som representerer henholdsvis di-, mono- og uglykoliserte PrP-fragmenter (50, 51). Ved Nor98/atypisk skrapesyke er profilen annerledes med et multibåndmønster og et ekstra bånd på cirka 11–12 kDa (Figur 5C) (6, 52, 53).

Evnen til å motstå proteolyse varierer mellom TSE-stammene, og PrP<sup>Sc</sup> hos Nor98/atypisk skrapesyke har liten evne til å motstå proteolyse sammenlignet med andre stammer (40). Denne forskjellen er delvis årsaken til at 94 % av alle Nor98/atypiske skrapesyke-tilfeller i Europa i tidsrommet 2002 til 2006 ble detektert ved hjelp av Elisa fra bare én leverandør, selv om disse testene kun sto for 50 % av de utførte undersøkelserne (7). Ved de andre testene ble det benyttet for sterk proteolyse til at atypisk skrapesyke kunne identifiseres (40). Det er derfor antatt at økningen i antall diagnostiserte tilfeller av Nor98/atypisk skrapesyke blant annet skyldes innføring av mer egnede tester og ikke en økt utbredelse av sykdommen.



Figur 8. Boks-plott med prevalens (prosent) av skrapesyke Nor98 blant normalslaktet (A) og selvdøde (B) sau testet for TSE i perioden fra 2002 til 2007. Den estimerte prevalensen er angitt med tykk vertikal strek. Boksen angir 25 - 75 percentilen mens streken angir 95 % eksakt binomialt konfidensintervall. (Basert på 5.)

### Eksperimentell smitteoverføring

Nor98 ble første gang overført eksperimentelt til transgene mus ved intracerebral poding (15). De transgene musene var genmanipulert slik at deres naturlige Prnp var erstattet med ovint Prnp for VRQ-allelet som gjør verten svært mottakelig for klassisk skrapesyke. Nor98 beholdt sine spesielle egenskaper etter at det var overført til mus. Smitteforsøket viste også at inkubasjonstid og lesjonsprofil i musehjernen avvek fra andre TSE-stammer. Spesielt viktig var det å få dokumentert at Nor98 avvek fra BSE-stammen. Senere er Nor98/atypisk skrapesyke overført ved intracerebral poding fra AHQ/AHQ sau til sau med samme PrP-genotype (54). Det er ikke publisert resultater fra smitteforsøk der Nor98/atypisk skrapesyke har blitt podet via andre ruter enn intracerebralt.

## Epidemiologi

Fra 1998 og fram til 2001 ble alle Nor98-tilfellene påvist hos dyr med mistanke om skrapesyke. Det ble så en sterk økning i antall påvisninger ved innføring av nye tester og overvåkingsprogrammene i henhold til EU-regelverket (Figur 1) (55). Tilfeller av Nor98 er påvist spredt over hele landet og i de fleste fylker med sauehold av noe omfang (Figur 7). Ved analyse av lokaliseringen av Nor98 er det ikke identifisert signifikant geografisk opphopning (56). Dette står i motsetning til klassisk skrapesyke der alle de registrerte sykdomstilfellene hittil har vært lokalisert på Vestlandet og i Nordland (Figur 7).

Etter at Nor98 ble påvist i Norge, har Nor98/atypisk skrapesyke blitt rapportert fra 18 europeiske land fram til 2007 (Figur 2) (58), og tidspunktet for den første påvisningen i et land kan stort sett relateres til introduksjon av egnede diagnostiske tester (7). Flere land har rapportert at sykdommen opptrer geografisk spredt (34, 59). Ved gjennomgang av arkivmateriale fra tidligere skrapesykekasus har man i UK påvist Nor98/atypisk skrapesyke tilbake til i 1989 (60). Det kan ikke utelukkes at det blant de norske skrapesyketilfellene før 1998 kan ha vært enkelte Nor98-kasus, men vi antar at de aller fleste kasusene har vært klassisk skrapesyke på grunnlag av distribusjon av patologiske forandringer, epidemiologisk opptreden og PrP-genotyper hos kasus. Det er dessverre ikke tilgjengelig egnet arkivmateriale for undersøkelse i ettertid.

Prevalensen av Nor98 blant normalslakt og selvdøde dyr har vært relativt stabil (Figur 8), og fra 2002 til 2008 var prevalensen av positive sauer blant normalslakt og selvdøde henholdsvis 0,03 % og 0,1 %. Det er ingen kjent forklaring på den signifikant høyere prevalensen blant normalslakt i 2004 (Figur 8A), men den etterfølgende stabile prevalensen gir ingen indikasjoner på at det har vært en reell endring i prevalensen av Nor98 i populasjonen fra 2002 til 2008. Den høyere prevalensen hos selvdøde og avlivede dyr i forhold til normalslaktede dyr kan tolkes som at Nor98 gir dødelighet uten at det har foreligget mistanke om skrapesyke. I Europa er forskjellen i prevalens mellom selvdøde og avlivede dyr langt mindre enn i Norge. I flere europeiske land blir de fleste selvdøde dyr sendt til destruksjonsanlegg hvor prøvene for TSE-undersøkelse blir uttatt. Dette kan gi et mer representativt bilde enn ved uttak på gården. Det er derfor spekulert i om den høyere prevalensen i Norge kan skyldes en seleksjonsbias hvor man i en situasjon der ikke alle selvdøde blir undersøkt, har passet på å inkludere alle dyr med potensielle symptomer på skrapesyke (61).

I Norge har man kun ett verifisert tilfelle i hver enkelt besetning. Imidlertid er det én besetning med to skrapesyketilfeller der primærkasusets TSE-stamme ikke lot seg type, mens sekundærkasus, som var datter av primærkasus, hadde Nor98. På bakgrunn av fordeling av patologiske forandringer og PrP<sup>Sc</sup> antas det at begge dyrene hadde Nor98. Internasjonalt er

det også rapportert at Nor98/atypisk skrapesyke opptrer med enkeltkasus innen besetningene, men noen få sekundære tilfeller er rapportert fra enkeltbesetninger; som oftest gjelder det store flokker (6, 24, 26, 34). Dette står i motsetning til klassisk skrapesyke der det oftest er flere dyr med infeksjonen i én besetning; opptil 35 % dyr med skrapesyke er registrert i en norsk besetning (62).

Besetninger med Nor98 har kun i svært få tilfeller hatt kjent kontakt gjennom dyr til andre besetninger med Nor98 (59). Dette står i motsetning til klassisk skrapesyke der det var mulig å identifisere kontakter med dyr (kjøp og salg, avlssamarbeide og beitesamarbeide) for cirka 50 % av de skrapesykebesetningene som var oppdaget fram til 1997 (3). Dette støttes av nettverksanalyse av kontaktnettet til skrapesykeflokker utført i UK der det var en signifikant høyere flytting av dyr mellom besetninger med klassisk skrapesyke enn flokker med Nor98/atypisk skrapesyke (63). I tillegg må det nevnes at det i England ble oppdaget atypisk skrapesyke i en lukket forsøksbesetning der sauene var importert fra New Zealand for å sikre at de skulle være fri for skrapesyke. Besetningen hadde svært strenge sikkerhetstiltak for å hindre introduksjon av smitte (64).

I 2005 ble det gjennomført en kasus-kontrollstudie på norsk materiale for å kartlegge risikofaktorer for skrapesyke Nor98 i norske sauebesetninger. Det ble ikke funnet noen faktorer som indikerte at Nor98 ble overført mellom besetninger ved overføring av dyr eller kontakt mellom dyr (59). Tilsvarende ble det ikke påvist risikofaktorer som kunne tyde på direkte smitte mellom dyr i en fransk kasus-kontrollstudie (65). Dette står i motsetning til klassisk skrapesyke der en tilsvarende studie identifiserte de viktigste risikofaktorene som avlssamarbeide, beitesamarbeide og kjøp av dyr (66).

Føring med vitamin- og mineralnæring kom ut som en risikofaktor for Nor98 i norske besetninger (59). Dette kan indikere at vitamin- og mineralnæring kan inneholde stoffer som påvirker utviklingen av Nor98. I laboratorieforsøk er det vist at omdannelse av PrP<sup>C</sup> til PrP<sup>Sc</sup> kan påvirkes av metallioner, og det har spesielt vært fokusert på kobber og mangan (67, 68). Ved gransking av TSE-kasus er det også påvist økt konsentrasjon av mangan i hjernen hos menneske med CJD (68), hamster smittet med skrapesyke (69) og i blod hos sau med skrapesyke (70). Imidlertid kom vitamin- og mineralnæring ut som beskyttende i den franske kasus-kontrollstudien (65). På tross av at resultatene fra de norske og franske studiene kan synes motstridende på dette punktet, reiser de spørsmålet om hvorvidt det kan være en sammenheng mellom metallbalansen hos dyrene og forekomst av Nor98/atypisk skrapesyke. Det er svært vanskelig å etablere full kontroll over mineralinntaket under naturlige forhold, og en undersøkelse av dette forholdet vil trolig kreve kontrollerte forsøk der dyrene må følges over meget lang tid.

## Etiologi og opprinnelse for Nor98/atypisk skrapesyke

Det er foreløpig ikke vist at Nor98/atypisk skrapesyke smitter mellom dyr under naturlige forhold. Dette er i samsvar med at Nor98 kan ha en spontan opprinnelse, men det kan også skyldes at Nor98 er svært lite smittsom sammenlignet med klassisk skrapesyke.

Ettersom kun ett tilfelle av Nor98 var blitt diagnostisert i hver enkelt besetning, ble det tidlig foreslått at Nor98 kunne være en spontan form av TSE (6). Senere epidemiologiske observasjoner og studier har ikke vist smitte under naturlige forhold og synes alle å være i samsvar med en spontan opptrøden. Dette gjelder en rekke forskjellige typer studier som viser: 1) at det i svært liten grad er observert direkte kontakt mellom besetninger med Nor98/atypisk skrapesyke (59), 2) at besetninger med Nor98 er spredt over hele landet uten at det er påvist geografisk opphopning (34), og 3) at det er relativt homogen prevalens av Nor98/atypisk skrapesyke i de forskjellige land (7). Dette støttes ytterligere av epidemiologiske studier der det ikke er påvist risikofaktorer som tyder på smitte direkte mellom dyr (59, 65), og nettverksanalyse der det ikke er påvist kontaktnett mellom besetninger med atypisk skrapesyke (63). Samlet sett viser disse resultatene at Nor98/atypisk skrapesyke ikke er smittsom, eller at den er svært lite smittsom i forhold til klassisk skrapesyke.

Økningen i antall registrerte tilfeller etter 2002 kunne ha blitt tolket som en sykdom som sprer seg, men er nå tilskrevet introduksjon av egnede diagnostiske metoder og økt overvåking (7). Man ser derfor ikke bort fra at Nor98/atypisk skrapesyke kan ha vært til stede i sauepopulasjonene i Norge og resten av verden i lang tid uten å bli oppdaget. Det kan synes merkelig at en spontan TSE skal opptrø samtidig hos to forskjellige dyrearter, men dette kan forklares med at Prnp hos sau og geit er svært like (38). Opptrøden av flere tilfeller av Nor98/atypisk skrapesyke innen en enkeltbesetning er kanskje den observasjonen som i størst grad har antydning smitteoverføring mellom dyr. I Frankrike fant man ingen signifikant forskjell i prevalensen av atypisk skrapesyke hos normalslakt og hos sau nedslaktet som oppfølging i besetninger som var positive for atypisk skrapesyke (71). Dette resultatet er i samsvar med en spontan etiologi der sekundære tilfeller opptrø ved en ren tilfeldighet. En pågående studie av sekundære tilfeller på europeisk nivå vil kunne øke kunnskapen om dette ytterligere.

Det forhold at PrP<sup>Sc</sup> kun er påvist i sentralnervesystemet, og at vaguskjernen i svært liten grad er berørt ved Nor98/atypisk skrapesyke, kan også tas til inntekt for en spontan opprinnelse. Horisontal smitte er dokumentert for klassisk skrapesyke og CWD, og agenset tas trolig opp oralt. Patogenesestudier av disse sykdommene tyder på at agenset blir replikert i tarmveggen og transportert enten via blodet til ryggmargen eller via lymfe og den parasympatiske og den sympatiske nervebanen til henholdsvis hjernestammen og ryggmargen (72). For klassisk skrapesyke, CWD og BSE er vaguskjernen inngangsporten i sentralnerves-

systemet. At Nor98-agenset ikke påvises i vaguskjernen, tyder på en annen smittevei eller en endogen kilde for smittestoffet. Fordelingen av patologiske endringer og PrP<sup>Sc</sup> er i samsvar med en type GSS og sporadisk CJD som begge antas å ha endogen opprinnelse.

Det er ikke detektert PrP<sup>Sc</sup> i perifert vev ved Nor98/atypisk skrapesyke. Ved klassisk skrapesyke og CWD er det funnet PrP<sup>Sc</sup> i mange forskjellige organer samt i sekreter og eksk्रेter. Når det gjelder klassisk skrapesyke hos sau, er spesielt placenta ansett som en viktig kilde for smittestoff (73-75), men resultater fra nyere studier tyder på at melk også kan være en kilde til horisontal smitte (76, 77). Det kan ikke utelukkes at PrP<sup>Sc</sup> forekommer utenfor sentralnervesystemet ved Nor98/atypisk skrapesyke, men dette er foreløpig ikke dokumentert. Teoretisk kan man ikke utelukke at dyr som har infeksjon med Nor98, og som dør på beite, kan kontaminere miljøet ved at smittestoffet frigjøres fra sentralnervesystemet når kadaveret går i forråtnelse. Denne spredningsmekanismen er aldri vist, og vi er av den oppfatning at den har liten praktisk betydning.

Det antas derfor at spredningspotensialet fra et dyr med Nor98/atypisk skrapesyke er svært lite. Dersom horisontal smitte forekommer for Nor98/atypisk skrapesyke, vil det kanskje kunne forklare sekundære tilfeller innen en besetning. Imidlertid må man kunne stille spørsmål ved om en horisontal smittevei alene vil være tilstrekkelig til å opprettholde Nor98/atypisk skrapesyke i en populasjon.

Sykdommens etiologi har stor betydning for valg av kontrollstrategier. Nor98/atypisk skrapesyke er ikke ansett som en zoonose, og kontroll begrunnes derfor med hensynet til dyrehelsen. Kontrollen er også uttrykk for en føre-var-holdning der man ønsker å redusere forekomsten av TSE generelt. Derved søker man å redusere risikoen for at TSE-stammer fra dyr skal kunne gi opphav til nye humanpatogene TSE-stammer, tilsvarende som BSE og dermed variant CJD trolig har hatt sin opprinnelse i en annen TSE. Med dagens kunnskap kan det ikke utelukkes at Nor98/atypisk skrapesyke smitter horisontalt under naturlige forhold. I overensstemmelse med dagens forvaltning mener vi at besetninger der Nor98/atypisk skrapesyke har blitt påvist, bør "lukkes" over en tidsbegrenset periode slik at ingen småfe kan overføres til andre besetninger, og at alle småfe eldre enn 18 måneder må undersøkes for skrapesyke ved død, avlving eller slaktning. Dette vil samtidig generere ny kunnskap som vil kunne bidra til å optimalisere framtidige kontrollstrategier.

Det er svært vanskelig å designe eksperimenter for å avklare hvorvidt spontan opprinnelse for Nor98/atypisk skrapesyke forekommer. Trolig må friske dyr holdes under oppsikt over mange år inntil atypisk skrapesyke utvikles, og det vil være nærmest umulig å dokumentere at agens ikke kan ha blitt introdusert ved et ulykkestilfelle. Det nærmeste man kommer et slikt forsøk er trolig forsøksbesetningen i England med dyr fra New Zealand der det oppsto Nor98/atypisk skrapesyke tross svært strenge sikkerhetstiltak for å hindre introduksjon av smitte. Det ville være en



styrke om tilsvarende kunne vises ved kontrollerte forsøk med transgene mus med sauens Prnp, og at man klarer å forstå de molekylære mekanismene som ligger bak en eventuell spontan konformasjonsendring fra PrP<sup>C</sup> til PrP<sup>Sc</sup>.

Spørsmålet om hvorvidt TSE hos dyr kan oppstå spontant er kontroversielt, og det vil bli stilt strenge krav til dokumentasjon før man eventuelt får en allmenn vitenskapelig aksept for dette. Likevel mener vi at alle resultatene av epidemiologiske og patologiske undersøkelser foreløpig best kan forklares ved at Nor98/atypisk skrapesyke har en spontan årsak hos sau og geit, i likhet med det som antas å være den etiologiske mekanismen for sporadiske tilfeller av TSE hos mennesker. Det kan imidlertid ikke utelukkes at det også forekommer sekundær horisontal smitte, men i så fall er omfanget så begrenset at det er usikkert om det ville være tilstrekkelig til å opprettholde sykdommen. Imidlertid kan horisontal smitte trolig forklare enkelte sekundære tilfeller i enkeltbesetninger.

### Takksigelse

Forfatterne ønsker å takke medarbeidere ved seksjon for patologi for utmerket hjelp i forbindelse med undersøkelse av prøver, og Attila Tarpai ved seksjon for epidemiologi for utforming av kart.

### Sammendrag

Skrapesyke Nor98 er en sykdom hos sau og geit, og den ble påvist første gang i Norge i 1998. Sykdommen er en overførbart spongiform encefalopati og skiller diagnostisk fra klassisk skrapesyke ved hjelp av prionproteinets profil ved Western blot. Dersom dyr blir klinisk syke, viser de oftest symptomer fra beveggelsesapparatet og avmagring. Kløe, som er et vanlig tegn ved klassisk skrapesyke, er sjelden observert hos kasus med skrapesyke Nor98. Patologiske forandringer karakteriseres ved vakuolisering og avleiring av resistent prionprotein i hjernevet og er oftest lokalisert i cerebellum og cerebrum. Den forlengede marg er oftest lite affisert i motsetning til hva som er vanlig ved klassisk skrapesyke. Det har ikke vært påvist horisontal smitte mellom dyr under naturlige forhold. Selv om slik smitte ikke kan utelukkes, er både resultater fra epidemiologiske og patologiske studier i samsvar med at skrapesyke Nor98 kan ha en spontan opprinnelse. Det vil si at sykdommen har en endogen opprinnelse og ikke er avhengig av tilførsel av smittestoff utenfra.

### Summary

#### IS NOR98/ATYPICAL SCRAPIE A CONTAGIOUS DISEASE?

The disease Nor98/atypical scrapie affects sheep and goats and it was first identified in Norway in 1998. The disease belongs to the group of transmissible spongiform encephalopathies and is differentiated from classical scrapie based on the

prion protein profile as demonstrated by Western blot. Clinically diseased animals will most often show signs from the locomotory apparatus or emaciation. Pruritus, which is a common sign of classical scrapie, is rarely reported from cases with Nor98/atypical scrapie. Pathological changes, which are mainly located to the cerebellum or cerebrum, are characterised by vacuolisation and deposits of resistant prion protein in brain tissues. The medulla oblongata is usually unaffected in contrast to what is seen in classical scrapie. Horizontal transmission under natural conditions has never been detected. Although horizontal transmission cannot be excluded, the results of epidemiological and pathological studies of the disease are in agreement with a spontaneous origin of the disease, that is that the source of the agent is endogenous, and the disease is not dependent on an infectious external source.

### Referanser

1. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13363-83.
2. European Food Safety Authority. Opinion of the scientific panel on biological hazards on classification of atypical transmissible spongiform encephalopathy (TSE) cases in small ruminants. *EFSA J* 2005; 276: 1-30.
3. Hopp P, Bratberg B, Ulvund MJ. Skrapesyke hos sau i Norge: historikk og epidemiologi. *Nor Vet Tidsskr* 2000; 112: 368-75.
4. Alvseike KR, Melkild I, Thorud K. Scrapie control at the national level: the Norwegian example. I: Hörnlimann B, Riesner D, Kretzschmar H, eds. *Prions in humans and animals*. Berlin: de Gruyter, 2006: 648-53.
5. Hopp P, Sviland S, Benestad SL, Eikenæs O, Moldal T. The surveillance and control programmes for scrapie in Norway. Annual report 2008. I: Brun E, Hellberg H, Sviland S, Jordsmyr HM, eds. Annual report 2008. Surveillance and control programmes for terrestrial and aquatic animals in Norway. Oslo: Veterinærinstituttet, 2009.
6. Benestad SL, Sarradin P, Thu B, Schönheit J, Tranulis MA, Bratberg B. Cases of scrapie with unusual features in Norway and designation of a new type, Nor98. *Vet Rec* 2003; 153: 202-8.
7. Fediaevsky A, Tongue SC, Nöremark M, Calavas D, Ru G, Hopp P. A descriptive study of the prevalence of atypical and classical scrapie in sheep in 20 European countries. *BMC Vet Res* 2008; 4: 19.
8. Epstein V, Pointing S, Halfacre S. Atypical scrapie in the Falkland Islands. *Vet Rec* 2005; 157: 667-8.
9. Loiacono CM, Thomsen BV, Hall SM, Kiupel M, Sutton D, O'Rourke K et al. Nor98 scrapie identified in the United States. *J Vet Diagn Invest* 2009; 21: 454-63.
10. Detwiler LA, Baylis M. The epidemiology of scrapie. *Rev Sci Tech* 2003; 22: 121-43.
11. Williams ES, Young S. Spongiform encephalopathies in cervidae. *Rev Sci Tech* 1992; 11: 551-67.
12. Wilesmith JW, Wells GAH, Cranwell MP, Ryan JBM. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *Vet Rec* 1988; 123: 638-44.
13. Krogsrud J, Hopp P, Bratberg B, Ulvund MJ. Prionsjukdommer - en generell introduksjon. *Nor Vet Tidsskr* 2000; 112: 321-9.

14. Blystad H. Creutzfeldt-Jakobs sykdom og andre humane prionsykdommer. *Nor Vet Tidsskr* 2000; 112: 400-3.
15. Le Dur A, Béringue V, Andréoletti O, Reine F, Lai TL, Baron T et al. A newly identified type of scrapie agent can naturally infect sheep with resistant PrP genotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 16031-6.
16. Valheim M, Benestad SL, Hopp P, Bratberg B. The surveillance and control programme for scrapie in Norway: clinical surveillance and abattoir surveillance: report 2001. I: Fredriksen B, Mørk T, eds. *Surveillance and control programmes for terrestrial and aquatic animals in Norway: annual report 2001*. Oslo: Veterinærinstituttet, 2002: 117-25.
17. Valheim M, Hopp P, Alvseike KR, Ruud C, Bratberg B. Overvåking av skrapesjuka i Norge 1997-2003. *Nor Vet Tidsskr* 2003; 115: 773-81.
18. Valheim M, Benestad SL, Hopp P, Bratberg B. The surveillance and control programme for scrapie in Norway: annual report 2002. I: Heier BT, ed. *Surveillance and control programmes for terrestrial and aquatic animals in Norway: annual report 2002*. Oslo: Veterinærinstituttet, 2003: 99-107.
19. Valheim M, Benestad SL, Bratberg B, Eikenæs O, Hopp P, Moldal T et al. The surveillance and control programme for scrapie in Norway: annual report 2003. I: Mørk T, Hellberg H, eds. *Surveillance and control programmes for terrestrial and aquatic animals in Norway: annual report 2003*. Oslo: Veterinærinstituttet, 2004: 97-105.
20. Valheim M, Benestad SL, Bratberg B, Eikenæs O, Hopp P, Moldal T et al. The surveillance and control programme for scrapie in Norway: annual report 2004. I: Mørk T, Hellberg H, eds. *Surveillance and control programmes for terrestrial and aquatic animals in Norway: annual report 2004*. Oslo: Veterinærinstituttet, 2005: 93-102.
21. Hopp P, Sviland S, Benestad SL, Bratberg B, Eikenæs O, Mørk J et al. The surveillance and control programme for scrapie in Norway. Annual report 2005. I: Brun E, Hellberg H, Mørk T, Jordsmyr HM, eds. *Annual report 2005. Surveillance and control programmes for terrestrial and aquatic animals in Norway*. Oslo: Veterinærinstituttet, 2006: 89-97.
22. Sviland S, Hopp P, Benestad SL, Tarpai A, Eikenæs O, Mørk J et al. The surveillance and control programme for scrapie in Norway: annual report 2006. I: Brun E, Hellberg H, Sviland S, Jordsmyr HM, eds. *Surveillance and control programmes for terrestrial and aquatic animals in Norway: annual report 2006*. Oslo: Veterinærinstituttet, 2007: 93-101.
23. Benestad SL, Bratberg B. Atypical scrapie-Nor98. I: Hörnlimann B, Riesner D, Kretzschmar H, eds. *Prions in humans and animals*. Berlin: de Gruyter, 2006: 630-4.
24. Konold T, Davis A, Bone G, Bracegirdle J, Everitt S, Chaplin M et al. Clinical findings in two cases of atypical scrapie in sheep: a case report. *BMC Vet Res* 2007; 3: 2.
25. Gavner-Widén D, Nöremark M, Benestad S, Simmons M, Renström L, Bratberg B et al. Recognition of the Nor98 variant of scrapie in the Swedish sheep population. *J Vet Diagn Invest* 2004; 16: 562-7.
26. Onnasch H, Gunn HM, Bradshaw BJ, Benestad SL, Bassett HF. Two Irish cases of scrapie resembling Nor98. *Vet Rec* 2004; 155: 636-7.
27. Bratberg B, Ulvund MJ, Benestad SL, Thu B, Ersdal C, Samdal IA. Patologi og diagnostikk av scrapie. *Nor Vet Tidsskr* 2000; 112: 359-67.
28. Houston EF, Gravenor MB. Clinical signs in sheep experimentally infected with scrapie and BSE. *Vet Rec* 2003; 152: 333-4.
29. Tranulis MA, Osland A, Bratberg B, Ulvund MJ. Prion protein gene polymorphisms in sheep with natural scrapie and healthy controls in Norway. *J Gen Virol* 1999; 80: 1073-7.
30. Parry HB. Scrapie: a transmissible and hereditary disease of sheep. *Heredity* 1962; 17: 75-105.
31. Hunter N, Bossers A. The PrP genotype as a marker for scrapie susceptibility in sheep. I: Hörnlimann B, Riesner D, Kretzschmar H, eds. *Prions in humans and animals*. Berlin: de Gruyter, 2006: 640-32. Moum T, Olsaker I, Hopp P, Moldal T, Valheim M, Moum T et al. Polymorphisms at codons 141 and 154 in the ovine prion protein gene are associated with scrapie Nor98 cases. *J Gen Virol* 2005; 86: 231-5.
33. Saunders GC, Cawthraw S, Mountjoy SJ, Hope J, Windl O. PrP genotypes of atypical scrapie cases in Great Britain. *J Gen Virol* 2006; 87: 3141-9.
34. Lühken G, Buschmann A, Brandt H, Eiden M, Groschup MH, Erhardt G. Epidemiological and genetic differences between classical and atypical scrapie cases. *Vet Res* 2007; 38: 65-80.
35. Moreno CR, Moazami-Goudarzi K, Laurent P, Cazeau G, Andreoletti O, Chadi S et al. Which PrP haplotypes in a French sheep population are the most susceptible to atypical scrapie? *Arch Virol* 2007; 152: 1229-32.
36. Goldmann W, Hunter N, Benson G, Foster JD, Hope J. Different scrapie-associated fibril proteins (PrP) are encoded by lines of sheep selected for different alleles of the Sip gene. *J Gen Virol* 1991; 72: 2411-7.
37. Tranulis MA. Influence of the prion protein gene, Prnp, on scrapie susceptibility in sheep. *APMIS* 2002; 110: 33-43.
38. Van Poucke M, Willemarck N, Hugot K, Van Zeveren A, Peelman LJ. Complete genomic sequence of the goat prion protein gene (PRNP). *Virus Genes* 2009; 38: 189-92.
39. Vaccari G, Panagiotidis CH, Acin C, Peletto S, Barillet F, Acutis P et al. State-of-the-art review of goat TSE in the European Union, with special emphasis on PRNP genetics and epidemiology. *Vet Res* 2009; 40: 48.
40. Buschmann A, Biacabe AG, Ziegler U, Bencsik A, Madec JY, Erhardt G et al. Atypical scrapie cases in Germany and France are identified by discrepant reaction patterns in BSE rapid tests. *J Virol Methods* 2004; 117: 27-36.
41. Buschmann A, Lühken G, Schultz J, Erhardt G, Groschup MH. Neuronal accumulation of abnormal prion protein in sheep carrying a scrapie-resistant genotype (Pr<sup>PARR/ARR</sup>). *J Gen Virol* 2004; 85: 2727-33.
42. Seuberlich T, Botteron C, Benestad SL, Brünisholz H, Wyss R, Kihm U et al. Atypical scrapie in a Swiss goat and implications for transmissible spongiform encephalopathy surveillance. *J Vet Diagn Invest* 2007; 19: 2-8.
43. Nentwig A, Oevermann A, Heim D, Botteron C, Zellweger K, Drögemüller C et al. Diversity in neuro-anatomical distribution of abnormal prion protein in atypical scrapie. *PLoS Pathog* 2007; 6: e82.
44. Fediaevsky A, Arzac JN, Cazeau G, Ducrot C, Calavas D. Tremblante atypique: chemin vers une caractérisation. *Point Vét* 2007; 38 (280): 23-6.
45. Vidal E, Tortosa R, Costa C, Benavides J, Francino O, Sánchez-Robert E et al. Lack of PrP<sup>Sc</sup> immunostaining in intracranial ectopic lymphoid follicles in a

- sheep with concomitant non-suppurative encephalitis and Nor98-like atypical scrapie: A case report. *Vet J* 2008; 177: 283-8.
46. Noinville S, Chich JF, Rezaei H. Misfolding of the prion protein: linking biophysical and biological approaches. *Vet Res* 2008; 39: 48.
  47. Benestad SL, Knudsen SK, Josefsen TD, Os H. Skrapesjuka Nor98 påvist hos ei geit i Troms. *Nor Vet Tidsskr* 2006; 118: 398.
  48. First case of atypical scrapie detected in goats in Finland. Pressemelding 03.04.2009. [www.evira.fi/portal/en/evira/current\\_issues/archive/?bid=1240](http://www.evira.fi/portal/en/evira/current_issues/archive/?bid=1240) (28.10.2009).
  49. Colussi S, Vaccari G, Maurella C, Bona C, Lorenzetti R, Troiano P et al. Histidine at codon 154 of the prion protein gene is a risk factor for Nor98 scrapie in goats. *J Gen Virol* 2008; 89: 3173-6.
  50. Hayashi HK, Yokoyama T, Takata M, Iwamaru Y, Imamura M, Ushiki YK et al. The N-terminal cleavage site of PrP<sup>Sc</sup> from BSE differs from that of PrP<sup>Sc</sup> from scrapie. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 328: 1024-7.
  51. Hope J, Wood SCER, Birkett CR, Chong A, Bruce ME, Cairns D et al. Molecular analysis of ovine prion protein identifies similarities between BSE and an experimental isolate of natural scrapie, CH1641. *J Gen Virol* 1999; 80: 1-4.
  52. Gretzschel A, Buschmann A, Langeveld J, Groschup MH. Immunological characterization of abnormal prion protein from atypical scrapie cases in sheep using a panel of monoclonal antibodies. *J Gen Virol* 2006; 87: 3715-22.
  53. Arzac JN, Andreoletti O, Billehude JM, Lacroux C, Benestad SL, Baron T. Similar biochemical signatures and prion protein genotypes in atypical scrapie and Nor98 cases, France and Norway. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 58-65.
  54. Simmons MM, Konold T, Simmons HA, Spencer YI, Lockey R, Spiropoulos J et al. Experimental transmission of atypical scrapie to sheep. *BMC Vet Res* 2007; 3: 20.
  55. European Commission. Regulation (EC) No 999/2001 of the European Parliament and of the Council of 22 May 2001 laying down rules for the prevention, control and eradication of certain transmissible spongiform encephalopathies. *Off J Eur Communities* 2001; L 147: 1-40.
  56. Norström M, Benestad SL, Hopp P. An exploration of the geographical distribution of Nor98 scrapie in Norway. 12th International Symposium on Veterinary Epidemiology and Economics (ISVEE XII) 10-14 August 2009. Durban 2009: Poster T2-P29.
  57. Hopp P. Epidemiological studies of scrapie in the Norwegian sheep population. Oslo 2007. Ph.D.-avh. Norges veterinærhøgskole.
  58. European Commission. Report on the monitoring and testing of ruminants for the presence of transmissible spongiform encephalopathies (TSEs) in the EU in 2007. Luxembourg: Office for official publications of the European Communities, 2009.
  59. Hopp P, Omer MK, Heier BT. A case-control study of scrapie Nor98 in Norwegian sheep flocks. *J Gen Virol* 2006; 87: 3729-36.
  60. Bruce ME, Nonno R, Foster J, Goldmann W, Di Bari M, Esposito E et al. Nor98-like sheep scrapie in the United Kingdom in 1989. *Vet Rec* 2007; 160: 665-6.
  61. Del Rio Vilas VJ, Hopp P, Nunes T, Ru G, Sivam K, Ortiz-Pelaez A. Explaining the heterogeneous scrapie surveillance figures across Europe: a meta-regression approach. *BMC Vet Res* 2007; 3: 13.
  62. Ersdal C, Ulvund MJ, Benestad SL, Tranulis MA. Accumulation of pathogenic prion protein (PrP<sup>Sc</sup>) in nervous and lymphoid tissues of sheep with subclinical scrapie. *Vet Pathol* 2003; 40: 164-74.
  63. Green DM, del Rio Vilas VJ, Birch CPD, Johnson J, Kiss IZ, McCarthy ND et al. Demographic risk factors for classical and atypical scrapie in Great Britain. *J Gen Virol* 2007; 88: 3486-92.
  64. Simmons HA, Simmons MM, Spencer YI, Chaplin MJ, Povey G, Davis A et al. Atypical scrapie in sheep from a UK research flock which is free from classical scrapie. *BMC Vet Res* 2009; 5: 8.
  65. Fediaevsky A, Morignat E, Ducrot C, Calavas D. A case-control study on the origin of atypical scrapie in sheep, France. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 710-8.
  66. Hopp P, Ulvund MJ, Jarp J. A case-control study on scrapie in Norwegian sheep flocks. *Prev Vet Med* 2001; 51: 183-98.
  67. Cerpa W, Varela-Nallar L, Reyes AE, Minniti AN, Inestrosa NC. Is there a role for copper in neurodegenerative diseases? *Mol Aspects Med* 2005; 26: 405-20.
  68. Kim NH, Choi JK, Jeong BH, Kim JI, Kwon MS, Carp RI et al. Effect of transition metals (Mn, Cu, Fe) and deoxycholic acid (DA) on the conversion of PrP<sup>C</sup> to PrP<sup>res</sup>. *FASEB J* 2005; 19: 783-5.
  69. Wong BS, Chen SG, Colucci M, Xie Z, Pan T, Liu T et al. Aberrant metal binding by prion protein in human prion disease. *J Neurochem* 2001; 78: 1400-8.
  70. Hesketh S, Sassoon J, Knight R, Hopkins J, Brown DR. Elevated manganese levels in blood and central nervous system occur before onset of clinical signs in scrapie and bovine spongiform encephalopathy. *J Anim Sci* 2007; 85: 1596-609.
  71. Fediaevsky A, Gasqui P, Calavas D, Ducrot C. Discrepant epidemiological patterns between classical and atypical scrapie in sheep flocks under French TSE control measures. *Vet J* 2009; In press, doi: 10.1016/j.tvjl.2009.2009.06.019.
  72. Beekes M, McBride PA. The spread of prions through the body in naturally acquired transmissible spongiform encephalopathies. *FEBS J* 2007; 274: 588-605.
  73. Pattison IH, Hoare MN, Jebbett JN, Watson WA. Spread of scrapie to sheep and goats by oral dosing with foetal membranes from scrapie-affected sheep. *Vet Rec* 1972; 90: 465-8.
  74. Tuo W, O'Rourke KI, Zhuang D, Cheevers WP, Spraker TR, Knowles DP. Pregnancy status and fetal prion genetics determine PrP<sup>Sc</sup> accumulation in placentomes of scrapie-infected sheep. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 6310-5.
  75. Andréoletti O, Lacroux C, Chabert A, Monnereau L, Tabouret G, Lantier F et al. PrP<sup>Sc</sup> accumulation in placentas of ewes exposed to natural scrapie: influence of foetal PrP genotype and effect on ewe-to-lamb transmission. *J Gen Virol* 2002; 83: 2607-16.
  76. Konold T, Moore SJ, Bellworthy SJ, Simmons HA. Evidence of scrapie transmission via milk. *BMC Vet Res* 2008; 4: 14.
  77. Lacroux C, Simon S, Benestad SL, Maillet S, Mathey J, Lugan S et al. Prions in milk from ewes incubating natural scrapie. *PLoS Pathog* 2008; 12: e1000238.