

Skrantesjue (CWD) – en alvorlig sykdom med store konsekvenser - oppdaget ved god helseovervåking og samarbeid!

Jørn Våge, Knut Madslien, Sylvie L. Benestad og Turid Vikøren – Veterinærinstituttet i Oslo

Innledning

Følgende innledning er hentet fra Norsk veterinærtidsskrift sitt temanummer om prionsjukdommer utgitt i 2000 (1).

«Prionsjukdommene er naturlig eller eksperimentelt overførbare, dødelige, neurodegenerative lidelser hos pattedyr, menneske inkludert. En fellesbetegnelse på disse sjukdommene er også «transmissible spongiform encephalopathies», TSE, eller på norsk bare spongiforme encefalopater; etter de karakteristiske histopatologiske forandringer i hjernen, som er dominert av vakuoliserende (spongiform) degenerasjon i den grå substans. Sjukdommene har en inkubasjonstid som strekker seg over måneder og år, og har et kronisk sjukdomsforløp. Symptomene domineres av neurologiske og/eller mentale forstyrrelser, eventuelt også av følgetilstander som avmagring og kakeksi. Det er ikke påvist noen form for immunrespons eller betennelsesforandringer ved disse sjukdommene. Scrapie har vært kjent i Europa siden første halvdel av 1700-tallet. Denne sjukdommen var lenge kun ansett som et veterinært

anliggende, men da likheten mellom kuru hos menneske og scrapie ble beskrevet i 1959, ble scrapie også interessant som modellsjukdom for en svært alvorlig og spesiell hjernesjukdom hos menneske. Senere er det beskrevet tilsvarende sjukdommer hos mink, hjortedyr, storfe og huskatt, samt hos en rekke eksotiske dyrearter i dyrehager.»

For den som ønsker bedret forståelse av sykdomsgruppa, er det anbefalt å blåse støv av dette temanummeret. Siterte innledning gir en fin introduksjon til oppsummering av status for skrantesjue (Chronic Wasting Disease, CWD) i Norge. Våren 2016 ble et epokeskifte for helsesituasjonen hos norske hjortedyr. Foruten Nord-Amerika, var det kun Sør-Korea som hadde publisert forekomst av CWD (2), og da som resultat av livdyrimport fra Canada. I april 2016 avdekket forskere ved Veterinærinstituttet Europas første tilfelle av CWD (3). I tillegg var dette første beskrevne forekomst av naturlige infeksjon hos reinsdyr (*Rangifer tarandus*). Før dette hadde sykdommen kun vært overført til

denne arten gjennom eksperimentell poding.

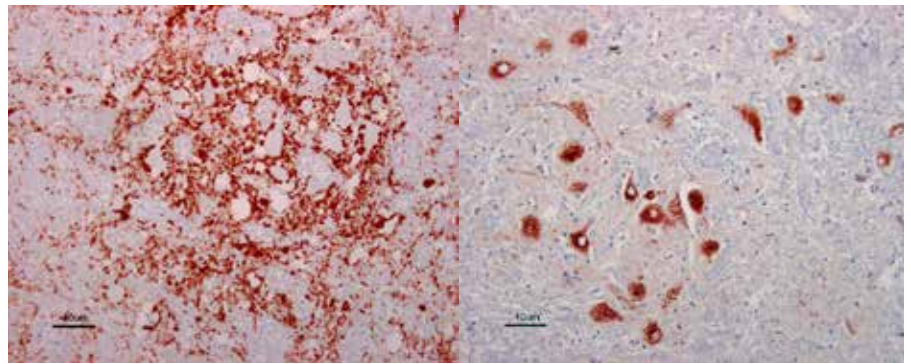
Bakgrunn/historikk

Prion-teorien som ble lansert tidlig på 1980-tallet (4), viser til en feilfolding av cellulært prionprotein (PrP^C) som antar en form (PrP^{Sc}) der proteinet blir delvis resistent mot enzymatisk nedbrytning. Dette leder til en opphopning og neurodegenerasjon, spesielt i sentralnervesystemet. Atferdsforstyrrelse er et sentralt symptom før døden inntreffer. Det finnes ingen behandling mot prionsykdommer, og siden de ikke utløser immunreaksjon finnes i dag heller ingen mulighet for forebygging i form av vaksiner.

Skrapesjue, også kalt scrapie, hos småfe har vært kjent i lang tid med kliniske beskrivelser noen hundre år tilbake (5). CWD ble første gang beskrevet i Colorado i 1967 (6) hos mulhjort (*Odocoileus hemionus hemionu*) i fangenskap. Siden den gang har sykdommen fått fotfeste i USA og Canada og spredt seg både i oppdrett og i ville bestander. I dag sees forekomst hos flere hjortedyrarter

i 26 stater i USA og tre provinser i Canada (7). Særlig de siste 20 år har spredning vært betydelig. På slutten av 1990-tallet økte den nordamerikanske bevisstheten om CWD som følge av forekomster i ville hjortedyrpopulasjoner i USA. Det første tilfellet hos villlevende hjortedyr i Canada kom i 2000, og den økte bevisstheten smittet over dammen til miljøet ved Veterinærinstituttet. Samtidig ble det etablert en mer systematisert helseovervåking av norsk hjortevilt med oppstarten av Helseovervåkingsprogrammet for hjortevilt (HOP), som fra 2004 også inkluderte moskus. HOP var et prøveprosjekt fra 1998 finansiert av Miljødirektoratet. Programmet ble permanent fra 2001. Med bakgrunn i økende utbredelse av CWD i Nord-Amerika og hvilke konsekvenser dette ga, ble det testet ut diagnostikk for denne sykdommen i Norge i oppstartsfasen av HOP. Overvåkingstall for CWD-testede risikodyr (oppdrettshjort og obdusert vilt) ble rapportert i HOP årsrapporten fra 2003 (8) med utgivelse av første årlige CWD overvåkings- og kontrollrapport (OK-rapport) fra 2005 (9). Publikasjonen «Chronic Wasting Disease hos hjortevilt» var å lese i Hjorteviltet 2002, ført i pennen av Atle Lillehaug ved Veterinærinstituttet (10). I perioden 2002-2015 ble 2159 hjortedyr testet gjennom overvåkingsprogrammet. Kun ti av disse var villrein. I EUs medlemsstater samt i Norge ble det gjennomført et beskjedent overvåkingsprogram for CWD, der hvert land testet 600 hjerneprøver fra hjortedyr i perioden 2006-2010. Testingen av cirka 13 000 dyr i denne EU-undersøkelsen avdekket ingen tilfeller av CWD (11).

Miljøene ved Veterinærinstituttet og Veterinærhøgskolen (i dag NMBU Veterinærhøgskolen) har historisk hatt stor betydning for norsk kunnskap om prionsykdom hos dyr, i særdeleshet skrapesjuka hos småfe. Nor98, også kalt atypisk skrapesjuka, ble først beskrevet i Norge (12) og representerer nå en stor andel av tilfellene med skrapesjuka i Europa. Dette kunnskapsgrunnlaget hos de norske fagmiljøene innen vilthelse og prionsykdommer var viktig ved avdekkingen og forståelsen av CWD hos norske hjortedyr.



Figur 1. Viser immunhistokjemi og visualisering av PrP^{Sc} (rødt) i hjerne fra reinsdyr (venstre) og elg (høyre).

Med dette som bakgrunn er det «tilfeldige» funnet av skrapesjuka i Norge litt mindre tilfeldig. Helseovervåking er nødvendig for å kunne fange opp nye agens hos ville og tamme dyr.

Diagnostikk

Veterinærinstituttet er nasjonalt referanselaboratorium for TSE hos dyr og ble i 2018 oppnevnt av Verdens dyrehelseorganisasjon (OIE) som referanselaboratorium for CWD. Ved referanselaboratoriet utføres all norsk testing av småfe, storfe og hjortedyr for å avdekke prionsykdom.

Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) er teknikken som brukes til innledende diagnostikk av alle TSE-prøver. Et positivt resultat må verifiseres ved bruk av western blot der proteinene skilles etter biokjemiske egenskaper og kan visualiseres med bånd avhengig av molekylærvækt. En annen metode som også kan verifisere en positiv ELISA, er immunhistokjemi (IHK) som visualiserer proteinase-resistent prionprotein (PrP^{Sc}) i histologiske snitt (Figur 1). IHK brukes i dag fortrinnsvis i forskningsarbeid.

En undersøkelse for TSE er regulert gjennom europeisk regelverk (13) og har historisk omfattet hjernevev fra et bestemt område, *obex*, i den forlengede marg. *obex* er det første stedet hvor PrP^{Sc} akkumuleres i hjernen. Fra 2016 inkluderer norsk diagnostikk av CWD i tillegg lymfatisk vev fra bakre svelgrymfeknute, siden det i tidlige faser av klassisk CWD kan påvises PrP^{Sc} i disse før det kan påvises i hjernen.

Påvisning i Norge

God helseovervåking fordrer gode rutiner, men også våkenhet og faglig kompetanse. Man må i overvåkingssammenheng være åpen for de mindre sannsynlige scenarioene. Det var dette som skjedde rett før påske i 2016 da Veterinærinstituttet fikk en villreinsimle fra Nordfjella inn til obduksjon. Simla ble funnet døende under Norsk Institutt for Naturforskning (NINA) sitt feltarbeid med radiomerking av villrein. Som rutine i slike prosjekter obduseres dyr som dør, og denne simla ble derfor brakt inn til Veterinærinstituttet. Med få villrein innrullert i OK-programmet, var det viktig å teste dette dyret for CWD. Obduksjonen avdekket funn forenlig med akutt muskeldegenerasjon og – nekrose («Capture myopathy») og ga ingen indikasjon på den overraskende nyheten som skulle avsløres.

Det ble derfor hektisk aktivitet på laboratoriet da hjerneprøven fra villreinsimla fra Nordfjella kom ut med funn av PrP^{Sc} ved den rutinemessige ELISA-testen. Analysene måtte repeteres flere ganger, og det positive resultatet ble verifisert med western blot og immunhistokjemi før nyheten om påvisningen kunne offentliggjøres.

Selv om det forelå et overvåkingsprogram var påvisningen av CWD svært overraskende og overveldende, særlig i lys av de potensielt store konsekvensene for de viktige hjortedyrbestandene i Norge og resten av Europa.

Variasjon i TSE

Det er stor variasjon innen prionsykdommer hos de ulike affiserte

artene, og detaljkunnskapen rundt disse sykdommene gjenspeiles med drøyt 20 000 artikler på PubMed med søkeordene «prion disease». Som allerede nevnt, ble Nor98/atypisk skrapesjuka først beskrevet i en norsk publikasjon fra 2003 (12). Det tok tid før publikasjonen ble akseptert, fordi Nor98 skilte seg så klart fra den allerede beskrevne formen av skrapesjuka som fra det tidspunkt fikk betegnelsen klassisk skrapesjuka. Sauer med påvist Nor98 var eldre individer, og de viste ingen tegn på kløe/ullavfall. Distribusjonen av vakuoler og PrP^{Sc} i hjernen var annerledes, standard-området (*obex*) var lite affisert og båndene som ble observert ved western blot, hadde klart ulikt mønster. Videre var PrP^{Sc} ikke påvist i lymfatisk vev hos Nor98 sauene, i motsetning til de fleste dyra med klassisk skrapesjuka. På grunn av disse forskjellene ble funnet av Nor98 i noen år betraktet som artefakt. I dag er Nor98 /atypisk skrapesjuka diagnostisert i hele Europa og Nord Amerika, og mer interessant, også i land med scrapie-fri status, som Ny-Zealand og Australia. Med bakgrunn i denne kunnskapen ble atypiske funn hos elg med påvist PrP^{Sc} første gang beskrevet fra Norge i 2018 (14), med karakteristiske trekk som skiller seg klart fra tidligere beskrevet CWD.

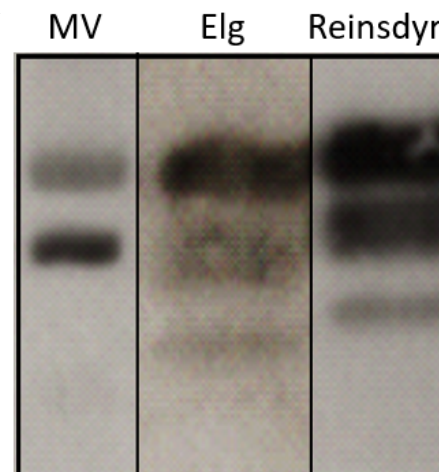
De innledende diagnostiske resultatene hos de første positive villreinene kunne ikke skille norske funn fra tilsvarende funn hos hjortedyr i Nord-Amerika. Denne forståelsen har endret seg noe med nyere forskning utført i Norge og i samarbeid med ulike laboratorier internasjonalt. For å karakterisere typer eller *strains* av prioner brukes bioassays, i tillegg til de diagnostiske metodene. Slike bioassays, eller musmodeller, gir kunnskap om og mulighet for gruppering av ulike prioner og prioners eventuelle evne til å krysse artsbarrierer. Klatremus er naturlig mottakelig for infeksjon med prioner fra ulike arter og brukes direkte, mens andre musmodeller også gjør bruk av genmodifiserte mus, som øker mottageligheten for overføringen av prionsykdom. En slik genmodifisert mus produserer cellulært prionprotein fra den arten man ønsker å studere,

eksempelvis sau, ku, menneske eller hjortedyr. Ved intracerebral poding av prioner fra aktuell art vil musa kunne utvikle TSE. Lesjonsprofiler (hvor vakuolene og PrP^{Sc} er lokalisert), inkubasjonstider og mønsteret som vises på western blot, vil gi grunnlag for en type-inndeling av de prionene som ble brukt ved poding.

Den endrede forståelsen av ulikhet mellom karakteristika hos norsk villrein og nord-amerikanske hjortedyr baserer seg på resultater fra nettopp slike bioassays. Foreløpige (upubliserte) resultater viser at det er type-forskjeller. Dette har betydning for vår tolkning av teorier om opprinnelse til prioner funnet i Nordfjella. Denne kunnskap minsker sannsynligheten for at opprinnelsen til norsk CWD hos villrein var den til nå karakteriserte nordamerikanske forekomsten.

Bakgrunnen for at norske forskningsmiljøer har introdusert begrepene klassisk og atypisk CWD bygger på en historisk bruk av slike termer for TSE, særlig skrapesjuka hos småfe. CWD som beskrevet fra Nord-Amerika før 2016, samsvarte godt med diagnostiske funn på våre villrein fra Nordfjella, og dette ble omtalt som CWD. Da elgene fra Selbu ble oppdaget kort tid etter den første villreinsimla, ble bildet plutselig mer komplisert. Her var funnene ulike, atypiske, jamført med tidligere beskrivelser av CWD. Nor98/atypisk skrapesjuka hos småfe og skrantesyke funnet hos elg og hjort i Norden, viser karakteristika som skiller seg tydelig fra dyr med den klassiske formen av skrapesjuka og CWD. For å skille mellom funn hos elg/hjort og villrein, er termene atypisk og klassisk også tatt i bruk for CWD. I dag betegner vi derfor den typen skrantesyke som er påvist hos villrein som klassisk, mens elgens og hjortens kalles atypisk.

Dette er hovedsakelig basert på følgende: Distribusjon av PrP^{Sc} i hjernen hos våre diagnostiserte elger forekommer i større grad intraneuronalt og har en mer diffus utbredelse i hele hjernen, i motsetning til de affiserte villreinene som har mer PrP^{Sc} i hjernestammen (Figur 1). Molekylærvekt for PrP^{Sc} fra elg er lavere enn hos villrein (Figur 2). Det vil si at prionene mister et lite



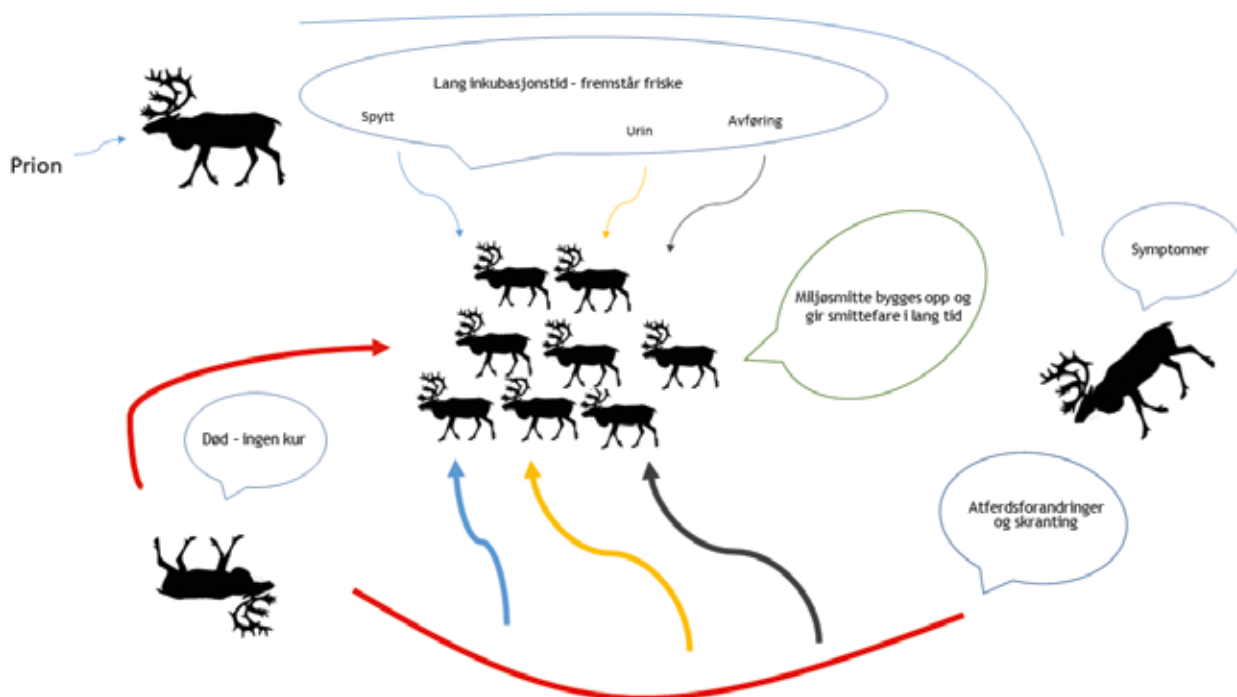
Figur 2. Viser western blot med forskjell i molekulærvekt for elg og reinsdyr. MV er en markør for molekulærvekt.

fragment hos elg. Prioner er påvist i lymfatisk vev hos villrein, men ikke hos elg. Én hjort testet positivt for PrP^{Sc} i 2017 (15), og funnene her er ganske like som for elg med manglende påvisning i lymfatisk vev.

Kunnskap om graden av infektivitet og horisontal spredning mellom individer er viktig ved forvaltning av sykdommer og særlig blant viltsykdommer siden det er mange faktorer hos vilt som mennesker ikke kan påvirke. Alle TSEene er eksperimentelt overførbare, men smitte fra individ til individ ved normal kontakt mellom levende dyr er ikke alltid forekommende. Det er kun hos småfe med klassisk skrapesjuka og hos hjortedyr med klassisk CWD slik spredning er beskrevet. Horisontal spredning er satt i forbindelse med utskilling av prioner i spytt, urin, avføring og placenta og er observert i de tilfellene hvor PrP^{Sc} blir påvist i lymfatisk vev som klassisk CWD (16) og klassisk skrapesjuka (17). En kompliserende faktor for forvaltningen av disse prionsykdommene er også at prioner som kommer ut i miljøet kan være infektive i svært lang tid (18) (Figur 3).

Nødvendig forvaltning

At helseovervåking gir kunnskap om sirkulerende agens er en kjensgjerning, men at kunnskapen som genereres forvaltes kløktig er ikke like åpenbart. I samband med påvisningen av skrantesyke hos norsk hjortevilt har forvaltningen fungert



Figur 3. Sirkulering av smitte med prioner

godt. Sykdom hos ville dyr faller inn under regelverk som forvaltes fra to ulike departement, henholdsvis sykdoms- og artsregelverk. Utøvende etater, henholdsvis Mattilsynet og Miljødirektoratet, har derfor måttet samhandle på en måte som ikke er daglig kost for disse to offentlige institusjonene. Tilsvarende krever en slik prosess omfattende samhandling mellom sentral og lokal forvaltning.

Behovet for kunnskap om forekomst av skrantesjuka er bakgrunnen for en omfattende overvåking av hjortedyrpopulasjonene i Norge. Dette har resultert i testing av til sammen 86 223 hjortedyr (9) siden påvisningen i 2016 og per 7. oktober 2019. Dette har kunnet skje gjennom en «nasjonal dugnad», som også har involvert et stort antall jegere og lokale forvaltere.

En støtte for forvaltningen har vært et relativt samlet fagmiljø hva gjelder nødvendige tiltak for å håndtere funn av PrP^{Sc} hos norske hjortedyr. Rådene som er gitt løpende fra fagstøtteetater som Veterinærinstituttet, NINA og Statens Naturoppsyn, og de risikovurderinger som Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM) har levert om CWD (19), har samsvart godt. En oppsummering av mange praktiske prosesser med

sykdomshåndteringen foreligger som rapporter fra årene 2016–2018 (20,21). For den som ønsker en større oversikt, anbefaler vi følgende dokumenter: Saneringsplan for uttak av villreinbestanden i Nordfjella (22), Reetableringsplan for Nordfjella (23) og Statusrapport fra Mattilsynet og Miljødirektoratet (24).

Status påvisning

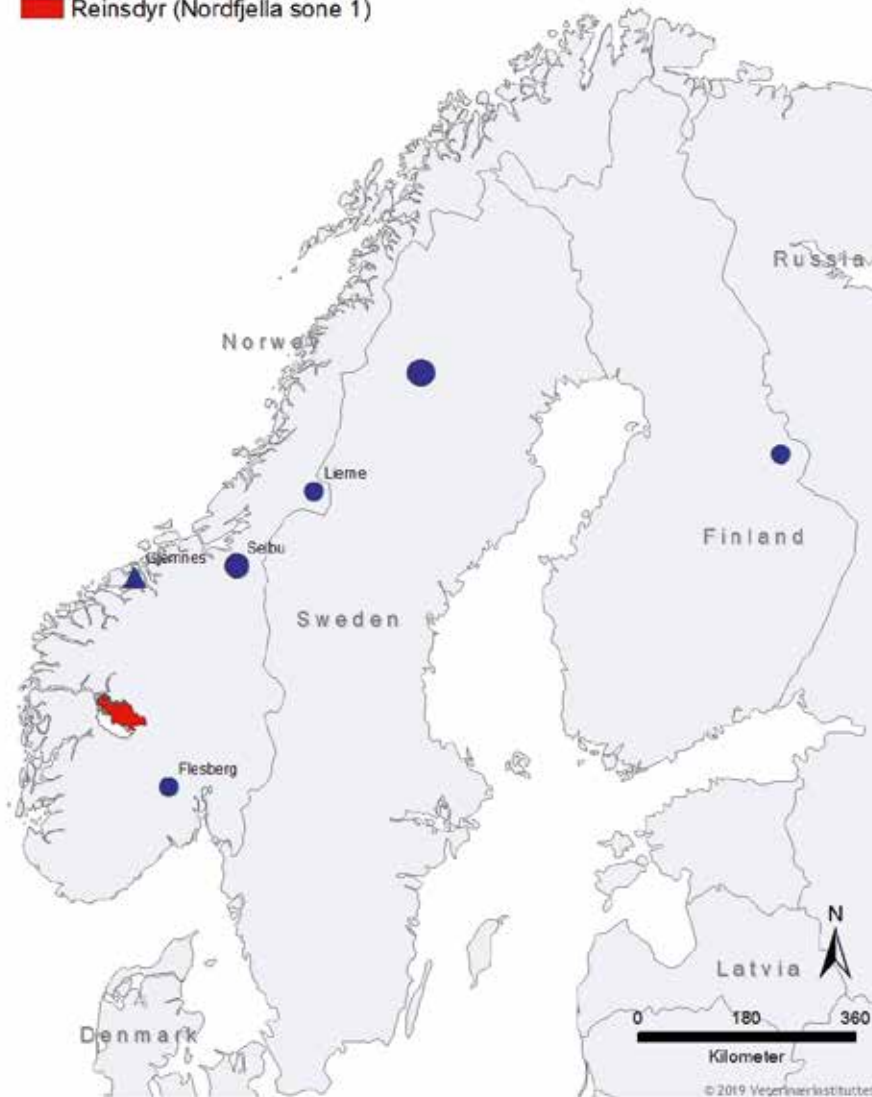
Per primo oktober 2019 har 19 villrein fått påvist klassisk CWD. Alle disse er funnet i Nordfjella sone 1, området mellom riksvei 52 og fylkesvei 50, som nå er under brakklegging. Perioden med fravær av villrein før en reetablering er satt til minst 5 år. Perioden startet i mai 2018 og er innført for å redusere risikoen for at dyr som kommer inn når perioden er over, blir smittet med prioner fra miljøet. Fem elg (13–20 år) og én hjort (16 år) har testet positivt for PrP^{Sc}, kun i hjernevev. Den siste elgen så sent som oktober 2019 og da i samme området som de to tidligere elgene i Selbu, Trøndelag. Øvrig europeisk forekomst av CWD er begrenset til Fennoskandia, med tre voksne elgkyr (10–16 år) i Norrbotten, Sverige (25) og en voksen (15 år) elgku i Kuhmo, Finland (26) (Fig 4).

Forskning og framtiden

Vår forståelse av TSE generelt og CWD spesielt er avhengig av at alle biter av det kompliserte puslespillet undersøkes. CWD representerer en utfordring som krever bred innsikt i både grunnleggende sykdomsegenskaper og økologiske mekanismer. Her beveger vi oss fra genetisk regulering (27, 28) og proteinforståelse opp til økologiske aspekter ved sykdom, som i Nord-Amerika har begynt å vise negative effekter på ville bestander (29, 30). Ulike forskningsprosjekter er initiert. Ett fokus er på å avklare genetisk involvering for tilfellene av CWD i Norge. Materialet fra våre positive kaser er podet på en rekke ulike musemodeller for best mulig å kunne karakterisere type-forskjeller og gi forståelse om eventuelle sammenhenger mellom ulike funn. Bruken av GPS data fra merkede hjortedyr gir svar på migrasjon og arealbruk, noe som er viktig for å kunne se etter mulige spredningsveier og scenarioer når forvaltningstiltak planlegges. Det pågår også epidemiologiske prosjekter der modellering søker å svare på mulighetene for å oppdage infeksjon i en populasjon (31), og hvor mange individer som må testes, for å oppnå

Positive CWD Norden

- Elg
- ▲ Hjort
- Reinsdyr (Nordfjella sone 1)



Figur 4. Geografisk plassering av påviste tilfeller av CWD i Norge, Sverige og Finland. Selbu har tre tilfeller av elg, og angivelse i Norrbotten, Sverige har også tre tilfeller av elg. Øvrige blå markeringer gjelder ett dyr. Nordfjella (sone 1) i rødt omfatter 19 villrein.

I 2018 ble prionsykdom for første gang beskrevet hos kamelider (32), og hos én av dromedarene fra Algerie ble det avdekket PrP^{Sc} også i lymfatisk vev. I løpet av en tre-års periode fra 2016 er det altså identifisert naturlig forekommende PrP^{Sc} hos tre nye arter: villrein, hjort og dromedar. Typen hos elg og hjorten i Fennoskandia er beskrevet med atypiske karakteristika jamført med tidligere CWD hos hjortedyr. Med disse funnene er det interessant å spekulere i om TSE hos dyr sorterer under «emerging diseases»? Det som er helt sikkert, er at vår framtidige kunnskap om mangfoldet og variasjonen i TSE vil øke. Om noen år vil det trolig være på sin plass med et nytt temahefte om prioner i NVT.

høy grad av sikkerhet for frihet for infeksjon. De veterinærfaglige miljøene i Oslo/Ås utvikler videre metoder for prøvetaking av levende hjortevilt (rektalbiopsi og tonsillbiopsi) og etablerer metodikk for svært sensitiv deteksjon av prioner (PMCA og RT-QuIC). Også kobling av demografiske data mot smittestatus kan gi verdifull informasjon. Alle de tilfellene vi kaller atypisk CWD har blitt påvist i gamle hunndyr, 13-20 års alder. Er dette sporadiske tilfeller i gamle individer uten evne til horisontal spredning eller er

det detaljer som vi i dag ikke har avdekket?

TSE fra dyr som utfordring for folkehelsen ble satt tydelig på kartet etter utbruddet av bovin spongiform encefalopati (BSE) i Storbritannia på 1980-tallet. I kjølevannet av dette utbruddet ble BSE overført til menneske med utvikling av variant Creutzfeldt-Jacobs sykdom. Selv om det for skrapesjuka og CWD ikke har vært dokumentert overføring av prioner til mennesker, praktiseres et føre-var prinsipp om at ingen PrP^{Sc} skal inn i den humane næringskjede.

Referanser

- Krogsrud J, Hopp P, Bratberg B, Ulvund MJ. Prionsjukdommer: en generell introduksjon. *Nor Vet Tidsskr* 2000; 112: 321-9.
- Sohn HJ, Kim JH, Choi KS, Nah JJ, Joo YS, Jean YH et al. A case of chronic wasting disease in an elk imported to Korea from Canada. *J Vet Med Sci* 2002; 64: 855-8.
- Benestad SL, Mitchell G, Simmons M, Ytrehus B, Vikøren T. First case of chronic wasting disease in Europe in a Norwegian free-ranging reindeer. *Vet Res* 2016; 47: 88.
- Brown P, Bradley R. 1755 and all that: a historical primer of transmissible spongiform encephalopathy. *BMJ* 1998; 317: 1688-92.
- Williams ES, Young S. Chronic wasting disease of captive mule deer: a spongiform encephalopathy. *J Wildl Dis* 1980; 16: 89-98.
- US Geological Survey, National Wildlife Health Center. Expanding distribution of chronic wasting disease. Updated November 2, 2019. https://www.usgs.gov/centers/nwhc/science/expanding-distribution-chronic-wasting-disease?qt-science_center_objects=0#qt-science_center_objects. (2.11.2019).
- Veterinærinstituttet. Helseovervåkingsprogrammet for hjortevilt og moskus (HOP). <https://www.vetinst.no/overvaking/helseovervåkingsprogrammet-for-hjortevilt-hop>
- Veterinærinstituttet. The surveillance programme for chronic wasting disease (CWD) in free ranging and captive cervids in Norway. <https://www.vetinst.no/overvaking/chronic-wasting-disease-vilt-cwd>
- Lillehaug A. «Chronic wasting disease» hos hjortevilt. *Hjorteviltet* 2002; 12: 69-70.
- EFSA Panel on biological hazards (BIOHAZ). Scientific opinion on the results of the EU survey for chronic wasting disease (CWD) in cervids. *EFSA J* 2010; 8: 1861.
- Benestad SL, Sarradin P, Thu B, Schönholt 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.
- 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; L147: 1-40.
- Prusiner SB, Bolton DC, Groth DF, Bowman KA, Cochran SP, McKinley MP. Further purification and characterization of scrapie prions. *Biochemistry* 1982; 21: 6942-50.
- Pirsinu L, Tran L, Chiappini B, Vanni I, Di Bari MA, Vaccari G et al. Novel type of chronic wasting disease detected in moose (*Alces alces*), Norway. *Emerg Infect Dis* 2018; 24: 2210-8.
- Vikøren T, Våge J, Madslien KI, Røed KH, Rolandsen CM, Tran L et al. First detection of chronic wasting disease in a wild red deer (*Cervus elaphus*) in Europe. *J Wildl Dis* 2019; 55: 970-2.
- Sigurdson CJ, Williams ES, Miller MW, Spraker TR, O'Rourke KI, Hoover EA. Oral transmission and early lymphoid tropism of chronic wasting disease PrP^{res} in mule deer fawns (*Odocoileus hemionus*). *J Gen Virol* 1999; 80: 2757-64.
- Schneider DA, Madsen-Bouterse SA, Zhuang D, Truscott TC, Dassanayake RP, O'Rourke KI. The placenta shed from goats with classical scrapie is infectious to goat kids and lambs. *J Gen Virol* 2015; 96: 2464-9.
- Zabel M, Ortega A. The ecology of prions. *Microbiol Mol Biol Rev* 2017; 81(3): e00001-17.
- Vitenskapskomiteen for mat og miljø. <https://vkm.no/risikovurderinger/allevurderinger/tomatmollkanpaforetomatnaringenstorskrade/risikovurderingerogandrepublikasjonersoke-resultat.4.2101b48b15c864fabcf27c8.html?query=cwd&submitButton.x=0&submitButton.y=0> (2.11.2019).
- Rolandsen CM, Våge J, Hopp P, Benestad SL, Viljugrein H, Solberg EJ et al. Kartlegging og overvåking av skrantesjue (chronic wasting disease - CWD) 2016-2018. Trondheim/Oslo 2019. (NINA Rapport 1711. Veterinærinstituttet rapport 20 2019).
- Rolandsen CM, Våge J, Hopp P, Benestad SL, Myrsetrud A, Viljugrein H et al. Kartlegging av skrantesjue (chronic wasting disease - CWD) i 2016 og 2017. Trondheim/Oslo 2018. (NINA Rapport 1522. Veterinærinstituttet rapport 13 2018).
- Mattilsynet og Miljødirektoratet. Saneringsplan for uttak av villreinbestanden i Nordfjella sone 1. 15.06.2017. <https://www.miljodirektoratet.no/globalassets/publikasjoner/M779/M779.pdf>
- Mattilsynet og Miljødirektoratet. Reetableringsplan for villreinbestanden i Nordfjella sone 1.15.10.2017. https://www.mattilsynet.no/dyr_og_dyrehold/dyrehelse/dyresykdommer/skrantesjue_cwd/reetableringsplan_for_villreinbestanden_i_nordfjella_sone_1.28321/binary/Reetableringsplan%20for%20villreinbestanden%20i%20Nordfjella%20Sone%201
- Mattilsynet og Miljødirektoratet. Skrantesjue: statusrapport for 2018. <https://www.hjortevilt.no/wp-content/uploads/2019/10/statusrapportcwdfor2018.pdf>
- Statens Veterinære Laboratorium. Map of chronic wasting disease (CWD). <https://www.sva.se/en/animal-health/wildlife/map-of-chronic-wasting-disease-cwd>. (2.11.2019).
- Ministry of Agriculture and Forestry of Finland. EVIRA: Moose found dead in forest with chronic wasting disease. https://mmm.fi/en/article/-/asset_publisher/evira-metsaan-kuolleella-hirvella-naivetyystauti (2.11.2019).
- Robinson SJ, Samuel MD, O'Rourke KI, Johnson CJ. The role of genetics in chronic wasting disease of North American cervids. *Prion* 2012; 6: 153-62.
- Mead S, Lloyd S, Collinge J. Genetic factors in mammalian prion diseases. *Annu Rev Genet* 2019; 53: (In press).
- DeVivo MT, Edmunds DR, Kauffman MJ, Schumaker BA, Binfet J, Kreeger TJ et al. Endemic chronic wasting disease causes mule deer population decline in Wyoming. *PloS One* 2017; 12: e0186512.
- Edmunds DR, Kauffman MJ, Schumaker BA, Lindzey FG, Cook WE, Kreeger TJ et al. Chronic wasting disease drives population decline of white-tailed deer. *PloS One* 2016; 11: e0161127.
- Viljugrein H, Hopp P, Benestad SL, Nilsen EB, Våge J, Tavornpanich S et al. A method that accounts for differential detectability in mixed samples of long-term infections with applications to the case of chronic wasting disease in cervids. *Methods Ecol Evol* 2019; 10: 134-45.
- Babelhadj B, Di Bari MA, Pirsinu L, Chiappini B, Gaouar SBS, Riccardi G et al. Prion disease in dromedary camels, Algeria. *Emerg Infect Dis* 2018; 24: 1029-36.