

Ännu bara början av galna ko-sjukan?

Creutzfeldt–Jakobs sjukdom och andra prionsjukdomar: Nuläget

II Nyligen har i England utredningen om galna ko-sjukan, The BSE Inquiry [1]), ledd av Lord Philips of Worth Matravers, lagt fram sin utredning av det historiska förloppet av och politikernas och tjänstemännens ansvar kring uppkomsten av bovin spongiform encefalopati (BSE), »the mad cow disease«, och överförandet av sjukdomen till människa i form av en variant av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (vCJD).

Prionsjukdomarna dödliga

BSE, CJD och vCJD tillhör prionsjukdomar, också kallade TSE, »transmissible spongiform encephalopathies«. Vid dessa sjukdomar har det normala prionproteinets i nervcellerna undergått en förändring av sin konformation. Detta medför dels att prionproteinets inte kan uppfylla sina fysiologiska funktioner i cellerna, dels att det endast delvis kan brytas ned och därför ansamlas i hjärnvävnaden, först intracellulärt, sedan i större mängder extracellulärt. Det rör sig om en process som från början går mycket långsamt men sedan accelererar.

När centrala nervsystemet förstörts är detta inte förenligt med individens, människan eller djurets fortsatta liv. Prionsjukdomarna är alltså dödliga sjukdomar.

Nobelpristagare tidigt på spåret

Nobelpristagaren 1976, D Carleton Gajdusek, var den som påvisade att denna typ av sjukdom kunde överföras från en individ till en annan, från människa till djur och från ett djur till en annan individ eller till en annan djurart. Nobelpristagaren 1997, Stanley B Prusiner, var den som visade det speciella prionproteinets betydelse. Det har också blivit klarlagt att om man genom genetisk manipulation slår ut genen för prionproteinets kan prionsjukdomen inte överföras till detta »knock-out«-djur.

Det finns dock fortfarande en mängd frågetecken kring prionsjukdomarna. De kan uppkomma inte bara genom att felaktigt konformerade prioner överförs från en sjuk individ till en frisk. De kan också vara ärftliga eller uppkomma »spontan«.

Scrapie hos får

De spongiforma encefalopatierna har som sådana varit kända i över 250 år. Hos får finns en inte ovanlig sjukdom, scrapie.

SAMMANFATTAT

Prionsjukdomarna är en grupp mycket ovanliga och dödliga neurologiska sjukdomar hos både djur och människor. Tidigare kända var bl a scrapie hos får och Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (CJD) samt kuru hos människa.

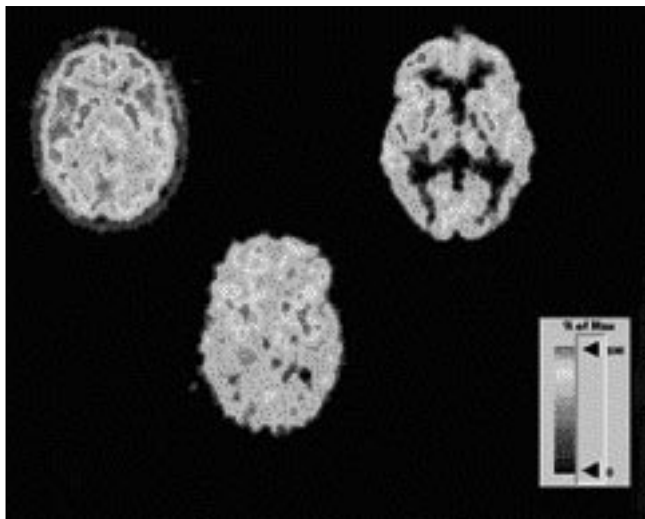
Sjukdomarna beror på att ett naturligt protein i nervcellerna, prion, fått en förändrad struktur så att det inte kan brytas ned. Sjukdomarna kan överföras från en sjuk individ till en frisk genom injektion av sjuk vävnad eller genom födan.

I mitten av 1980-talet utvecklade sig hastigt en stor epidemi i England drabbande nötkreatur (BSE). Sjukdomen sprids genom djurfoder och finns nu också i flera andra länder i Europa. Tio år senare upptäckte man i England ett antal fall av en ny form av CJD hos människor, kallad vCJD. Dessa fall anses bero på att patienterna ätit hjärna eller andra infektiösa delar av sjuka kor. Antalet insjuknande fall är nu uppe i ett nittital, nästan samtliga i England.

CJD kan överföras via duragraft, hornhinnetransplantation, naturliga hypofyshormoner och genom vissa hjärnoperationer. Det finns inga exempel på att CJD/vCJD spridits genom blod, blodprodukter, vacciner eller liknande. Ärftliga former finns. Incidensen av CJD ligger omkring 1 per million per år.

I de flesta EU-länder finns övervakningssystem när det gäller prionsjukdomarna. Säker diagnos kan endast ställas genom neuropatologisk undersökning av hjärnan efter döden.

Inga hållpunkter finns för något fall av överförd prionsjukdom i Sverige. Vi har inte heller några fall av BSE. Användningen av kött och benmjöl i kreatursuppfödningen upphörde i princip redan för 13 år sedan.



Upptag av ^{18}F -märkt deoxyglukos i hjärnan hos en frisk person (överst t v), en patient med Alzheimers sjukdom (överst t h) och en med Creutzfeldt–Jakobs sjukdom, alla i ungefär samma ålder. De båda patienterna har nedsatt glukosupptag, men i olika grad och med olika distribution.

I många länder är det sed att äta inte bara fårets hjärna, gärna rå, utan också fårets ögon. I Uppsala firar man fortfarande sedan ett halv decennium tillbaka på Gotlands nation »lambskallegasquer«, där man också »dricker« djurets öga i en snaps. Man känner dock inte till att någon människa skulle ha fått en scrapieliknande sjukdom på grund av denna tradition.

Scrapie har speciellt studerats under många år på Island av Gudmundur Georgsson. Enligt honom [2] är prionsjukdomar hos människor inte vanligare på Island än t ex i Sverige.

CJD en sjukdom med »tomma« hål

I början av 1920-talet beskrevs en mycket ovanlig, men dödlig, hjärnsjukdom hos människor. Den kallades Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (CJD), benämnd efter två tyska neuropatologer, Hans Creutzfeldt och Alfons Maria Jakob.

Sjukdomen debuterar i regel hos människor i 60–70-årsåldern, har ett snabbt förlopp i flertalet fall och leder till döden, ibland inom några få månader. Den ytrar sig till en början oftast som en demens, men snart tillkommer andra fokalneurologiska symtom som pareser, motorikstörningar av typ tremor, akinesi, chorea, myoklonier samt ataxi, afasi, apraxi, synrubbingar, hallucinationer m m.

Diagnosen sätts genom de karakteristiska neuropatologiska förändringarna omfattande nervcellsbortfall, astrocytos och »tomma« hål av en nervcells storlek i hjärnvävnaden. Det är de »tomma« hålen som givit upphov till namnet, spongiform encefalopati.

Kuru hos folkstam på Nya Guinea

På Nya Guinea fanns en sjukdom, den som Gajdusek utforskade, kallad kuru. Den uppträdde bara hos en isolerad folkstam som hade seden att äta sina avlidna. På så sätt trodde man att den avlidnes krafter överfördes till de efterlevande, och att en ny individ kunde ta den dödes namn. Männen åt framför allt musklerna av den avlidne, kvinnorna och barnen fick äta hjärnan och inälvorna. Eftersom det är här som de felaktiga prionerna finns blev framför allt kvinnorna och barnen sjuka. Den neuropatologiska bilden påminde om scrapie och CJD.

De försök som Gajdusek gjorde innebar att hjärnvävnad från ett sjukt djur sprutades in på ett friskt djur i dess hjärna.

Då kunde man vara ganska säker på att det inokulerade djuret blev sjukt.

Galna ko-sjukan i England

Vad var det då som hände i England? Jo, man utfodrade framför allt mjölkkor men även köttdjur med proteintillskott som framställdes av slaktavfall. Detta tycktes från mjölk- och köttproduktionssynpunkt fungera bra. Tillverkningsproceduren innefattade först en ordentlig upphettning men också ett steg med användande av lösningsmedel.

Denna procedur ändrades emellertid på grund av energikrisen. Från 1971 hade man i England en storskalig köttmjölsindustri enligt en lågenergiprincip. De i naturen växtätande djuren blev alltså i själva verket kannibaler – precis som människorna i den lilla folkgruppen på Nya Guinea – och fick dessutom ett oren produkt. År 1984 blev några djur sjuka i en tidigare okänd nötkreaturssjukdom drabbande nervsystemet.

Då djuren på grund av hjärnskadan blev desorienterade och förlorade normala sinnesintryck reagerade de med bl a irriterabilitet och aggressivitet. De blev, som man skulle ha sagt om en människa, »galna«. Man kunde snart konstatera att den dödliga hjärnsjukdomen, galna ko-sjukan, var en sjukdom som medförde liknande förändringar i hjärnan som de tidigare kända sjukdomarna scrapie, kuru och CJD. Sjukdomen kom att kallas BSE.

Antalet fall ökade snabbt och var 1992 uppe i 36 682 på ett år, för att efter insatta begränsningsåtgärder sjunka, år 2000 till drygt 1 000 djur. Hittills har nära 180 000 djur i England och något tusental i en rad andra europeiska länder dött av BSE eller avlivats på grund av BSE. Bland de åtgärder som vidtagits hör förbud mot »recycling« av vissa nötkreatursprodukter, dvs att ge slaktavfallsbaserat foder till djuren. Man har också avlivat ett mycket stort antal huvudsakligen äldre djur, närmare 4,4 miljoner, och destruerat kropparna.

Det sistnämnda är en åtgärd av formidabla proportioner, eftersom djuren måste brännas och inte bara kan grävas ned. Det sågs att enorma mängder avlivade djur ligger lagrade i väntan på bränning. År detta sant kan de utgöra en källa till smittspridning genom förorenade jordar och vattendrag.

Förbud mot kadavermjöl i Sverige

År 1986 fördes i Sverige en intensiv diskussion angående användandet av »kadavermjöl« som djurfoder. Detta ifrågasattes bl a av flera miljöintresserade journalister. Diskussionerna ledde till att användande av kött- och benmjöl som kreatursfoder förbjöds i vårt land, till skillnad från i många andra. Man förstod nog då inte riktigt hur viktigt detta beslut skulle visa sig vara.

Det finns all anledning för oss idag i Sverige att vara tack samma mot dem som då agerade.

En variant av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom

Redan när det stod klart att BSE var en spongiform encefalopati uppkom frågan huruvida det fanns risk för en epidemi hos människor. Det måste ju rimligen vara så, att en del sjuka djur kunde ha kommit ut på köttmarknaden som människoföda utan att man upptäckt detta. Myndigheterna i England satte visserligen upp ett övervakningssystem vad beträffar spongiforma encefalopatier hos människor, men avvisade först helt riskerna för spridning till människor. En minister åt själv och lät sin lilla dotter äta en hamburgare inför publik för att visa att han inte var rädd för att drabbas.

År 1994 började emellertid fall av en ny dödlig hjärnsjukdom uppträda, framför allt hos unga människor. Symtomen och den neuropatologiska bilden liknade mycket dem vid

CJD. Man visste att CJD kunde överföras från en sjuk människa till en frisk via implanterad vävnad som dura och cornea, respektive via injektion av tillväxthormon framställt genom en separationsteknik från hypofyser från människa. Djurförsök visade också klart att CJD kan föras över från en sjuk människohjärna till ett friskt försöksdjur om vävnaden injiceras.

Likheterna var alltså påtagliga. Den nya sjukdomen i England fick namnet variant CJD (vCJD), eftersom bilden var liknande men ej identisk med den CJD som fanns före BSE-epidemin. Namnet vCJD (eller nvCJD) blev, enligt min mening, olyckligt eftersom detta ständigt leder till missförstånd bland medier och allmänhet genom förväxling med den sporadiskt eller ärftligt uppträdande formen av CJD.

År 1995 avled de tre första fallen av vCJD. De kommande åren visade något högre tal och nu, sex år senare (slutet av november 2000), har man i Storbritannien konstaterat sammanlagt 87 fall. Tre fall finns också i Frankrike, ett fall i republiken Irland. Diagnosen är dock inte definitiv i alla dessa fall, eftersom vissa av patienterna fortfarande lever, neuropatologisk undersökning ännu ej är klar eller på grund av att patientens anhöriga avböjt neuropatologi. Neuropatologisk undersökning av hjärnan, helst med användande av immunhistokemi med antikroppar mot det förändrade prionprotein, är nödvändig för säker diagnos.

Epidemi eller ej?

Det har gjorts många försök att räkna statistik på utvecklingen av vad som från början tolkades som början på en stor epidemi. Ett flertal mycket alarmerande prognoser publicerades först. Ett sätt, kanske det bästa, visar en genomsnittlig ökning av antalet fall (insjuknade) på 23 procent per år sedan 1994 [3]. Man har sedan försökt förutse utvecklingen. Pessimisterna talar om en »epidemi av bibliska proportioner«, optimisterna räknar med några hundra fall de närmaste åren och där efter en serie ströfall.

Prionsjukdomar i andra länder

Flertalet EU-länder och en rad andra länder, bl a Norge och Israel, har satt igång en uppföljning av misstänkta fall av prionsjukdomar hos människa. Flera länder startade redan 1993. I Sverige gjordes först en retrospektiv undersökning för åren 1985–1996 [4], varefter en prospektiv studie påbörjades 1997. År 1999 blev sjukdomen CJD anmälningspliktig i Sverige. Anmälan skall göras till Smittskyddsinstitutet [5]. Under åren 1985–1996 hade vi i Sverige mellan 5 och 16 fall per år, i medeltal 1,18 fall per miljon invånare och år. Sedan dess har vi haft ett drygt tiotal fall per år. Data från 2000 föreligger ej. Siffrorna från de andra europeiska länderna är ganska likartade.

Det finns för dagen inga hållpunkter för att något av de svenska (eller norska, finska eller danska) fallen av CJD skulle vara av den variant formen. Detta utgör dock inte någon garanti för att inte fall kan dyka upp senare.

Differentialdiagnostik CJD kontra vCJD

Hur skiljer sig då symtombilden mellan CJD och vCJD? Kliniskt viktigast är, som länge har hävdats, det faktum att vCJD-fallen är mycket yngre. Medelåldern var vid vCJD-insjuknandet 27 år (spridning 12–53 år), vid döden 29 år (15–53 år). Motsvarande siffror för CJD från Sverige [4] visade en spridning på 34–84 år respektive 40–89 år. Det finns sålunda en överlappning. Dessutom har det visat sig att en man 74 år gammal i UK nyligen insjuknat i vCJD [2].

CJD är en snabbt, ibland stormigt, förlöpande sjukdom. Fall med långsam progress finns dock. vCJD förlöper betydligt långsammare. CJD börjar oftast som en demens, vid

vCJD är de psykiska symtomen av något annan karaktär, mer av typen depression, apati eller ångest. Kanske beror detta bara på att om en sjuklig process drabbar en ung hjärna ger detta andra symptom än om en liknande process drabbar en gammal persons hjärna. Jämförelser mellan barnneurologi och vuxenneurologi kan ge många exempel på detta. Sensoriska symptom, t ex smärtor, är mycket vanligare vid vCJD än vid CJD.

Laboratoriemetoder

Vid CJD har man ibland en karakteristisk EEG-bild. Denna finns dock bara i vissa fall (212 av 354) [6]. Det tar också en viss tid innan denna utvecklas, varför man måste ta en serie EEG-bilder. EEG vid vCJD är inte av den karakteristiska CJD-typen. Datortomografi ger inget. Däremot hävdas från engelskt håll att magnetisk resonanstomografi (MRT) är karakteristisk vid både CJD och, på ett annat sätt, vid vCJD. Vid vCJD har man observerat en bilateralt hög signal i pulvinar talami [7], vid CJD en hög signal i basala ganglierna [6, 8].

Positronemissionstomografi (PET) med FDG (markör för nervcellsaktivitet) respektive deprenyl (markör för astrocytaktivitet) har använts på ett dussin fall i Uppsala [opubl data]. Här finner man en något annan distribution av förändringarna.

Laboratorieprov, t ex att bestämma proteinet I4.3.3 i likvor, ger inte mycket hjälp att ställa diagnosen vCJD, där man har normala värden i häften av fallen. Däremot har detta och vissa andra likvorprov en högre specificitet och sensitivitet vid CJD.

Neuropatologi

Det säkraste sättet att ställa både diagnosen CJD och vCJD är och förblir neuropatologin. Att göra en obduktion med neuropatologisk undersökning av hjärnan i alla misstänkta fall är därför helt nödvändigt för att kunna följa utvecklingen av de båda sjukdomarna i ett land. I Sverige sänds alla fall där man är osäker till neuropatologer i Edinburgh eller Göttingen.

Kan man då inte göra en hjärnbiopsi? Det gjorde man tidigare. Proceduren är dock knappast meningsfull om det enda syftet är att diagnostisera en obotlig sjukdom som CJD. Ofta blir svaret oklart därför att man ej har kunnat ta prov från en representativ del av hjärnan. Negativa besked säger alltså ingenting. Patienten eller anhöriga blir knappast hjälpta. Ingreppet, som måste göras i narkos, är inte fritt från komplikationer.

Risker finns också för spridning av sjukdomen via det använda instrumentariet. Sju fall har beskrivits där CJD spritts till friska genom neurokirurgiska instrument, hjärnelektroder eller liknande [9]. Man avråder sålunda från hjärnbiopsi vid priondiagnostik.

Prionsjukdomarnas genetik

Det finns en rad olika former av CJD och närbesläktade ärftliga prionsjukdomar, bl a Gerstmann–Sträussler–Scheinkers syndrom (GSS), en sjukdom med ataxi som dominerande symptom, och fatal familjär insomni (FFI). Här är molekylärbiologin av väsentlig betydelse. Motsvarande codon 129 kan en individ vara antingen homozygot för antingen metionin eller valin eller heterozygot. Ungefär 40 procent av befolkningen är metioninhomozygoter, 10 procent valinhomozygoter och 50 procent heterozygoter [10]. Prionproteinet är antingen monoglykosylerat eller diglykosylerat.

Med hjälp av dessa fakta har man kunnat dela in fallen i sex olika grupper [6]. Vid sporadisk CJD är det fråga om ett monoglykosylat, vid vCJD ett diglykosylat. Alla fall av vCJD som hittills undersökts har visat sig vara homozygoter för me-

tionin motsvarande codon 129 [8]. Man vet emellertid att vid sjukdomen Kuru kan patienterna allt efter insjuknande indelas i tre grupper: de som är metioninhomozygoter insjuknar först, valinhomozygoterna några år senare och heterozygoterna först efter ganska många år. Pessimisterna förespår därför att vCJD-epidemin kommer att gå i vågor, och att det vi nu ser bara är första vågen.

Inte mindre än 42 olika punktmutationer är kända i människans priongenkodande region. Många av dessa har konstaterats hos ärftliga former av CJD, FFI och GSS. Sambandet är påtagligt, med en viss typ av klinisk symtombild. FFI är en mycket ovanlig sjukdom, som bara finns i begränsade delar av världen. Ärftlig CJD är mycket vanligare i Finland än i de andra nordiska länderna. På personer med finskt ursprung som insjuknar i CJD bör man därför göra en DNA-analys för att kunna ge genetisk information till anhöriga. Ingen systematisk analys av punktmutationer har gjorts på de svenska patienterna. En familj med GSS har dock diagnostiserats i vårt land.

I Tyskland är inte mindre än 40 fall av en missensmutation kända, flertalet fall motsvarande codon 178 där aspartat förändrats till asparagin [11].

Att genetiska faktorer spelar en stor roll för om man insjuknar i en prionsjukdom eller ej, hur förloppet blir och vilka symtom man får förefaller ganska klart. Det går dock inte att med något test säga att »för dig finns ingen risk«. Det faktum att man för närvarande har vetskap om att endast 91 personer har insjuknat i vCJD totalt, när kanske 100 miljoner människor ätit kött i UK under den farliga perioden, gör att förklaringen åtminstone till en del bör återfinnas i genetiska skillnader.

Orsaker till sporadisk CJD

Vad beror då de sporadiska formerna, dvs den »klassiska» CJD, på? En intressant iakttagelse kan vara att medelåldern hos patienterna i stora material som publicerats i olika länder verkar öka. Så är det i det svenska materialet; dock är trenden ännu ej statistiskt signifikant.

Märkvärdigt nog finns det ännu i landet ingen patient med verifierad CJD som är född senare än 1951. Kanske kan en okänd miljöfaktor spela en roll härvidlag? Initiala rapporter har talat för att externa faktorer (utöver iatrogena), som t ex yrke, skulle kunna utgöra riskfaktorer. Sådana iakttagelser har emellertid senare inte kunnat bekräftas.

Iatrogen överförd CJD via implantat och tillväxthormon ...

Som nämnts kan CJD överföras iatrogen; 267 sådana fall är publicerade hittills [9]. Det finns sålunda betydligt fler fall av iatrogen CJD än av vCJD. Flertalet fall gäller användande av graft av dura mater på hjärnans yta (114 fall) eller injektion av tillväxthormon tillverkat från humana hypofyser genom olika separationstekniker (139 fall). Ett par fall där sjukdomen överförts via corneatransplantat är också kända. I samtliga fall är det CJD, inte någon annan form av prionsjukdom, som överförts. Fallen är emellertid litet avvikande från de sporadiska CJD-fallen, cerebellära symtom dominerar över demensen och fördelningen av codon 129-genotyper är annorlunda.

De flesta durafallen är japanska (67 fall). Man räknar med att riskperioden, dvs när respektive patient erhöll sitt implantat, var mellan 1979 och 1991. Det första fallet publicerades redan 1974, men ännu så sent som 1991 har humana duragraft använts inom neurokirurgin [12]. Under perioden januari 1979 till september 1999 diagnostiserades inte mindre än 57 fall av CJD i Japan hos patienter som fått duragraft; 54 av dessa fall fick dura från samma firma i Tyskland under namnet Lyodura.

När man inte längre vågade använda human dura gick man över till att använda dura från nötkreatur! Duragraft och skelletimplantat från människa har använts också inom andra specialiteter, men något CJD-fall uppkommet på detta sätt har man ännu ej hittat.

Intressant med durafallen är också att man här kan ange en ganska exakt inkubationstid, eftersom man vet när operationerna gjordes. Inkubationstiden varierar mellan 1,5 och 18 år, med en mediantid på sex år [9].

Humant tillväxthormon började användas redan på 1950-talet. Från början använde man sig av separationer gjorda på respektive forskares egna laboratorier. År 1971 registrerades i Sverige kommersiellt tillverkat humant tillväxthormon (hGH); 1985 beskrevs det första fallet av CJD orsakat av humant tillväxthormon. Sedan dess har ytterligare 138 fall blivit kända: 74 fall i Frankrike, 35 fall i Storbritannien, 22 fall i USA och några ströfall annorstädes. I dessa tre länder tillverkades hormonet av statliga/halvstatliga laboratorier.

Enligt Brown och medarbetare, som följt detta problem alltsedan starten 1985, känner man inte till att något fall av CJD skulle ha uppkommit efter injektion av kommersiellt tillverkat hGH. Varken Japan, som har 5 000 fall av hypofysära dvärgar behandlade med hGH under lång tid, eller Sverige har sålunda något känt fall av hGH-inducerad CJD.

Förklaringen anses av Brown vara att de kommersiella företagen, bl a det svenska, har använt sig av annorlunda kromatografiska separationstekniker än de man använde i Frankrike, Storbritannien och USA. Hypofyserna samlades in på vissa sjukhus patologiska laboratorier. Vissa länder hade en stor export av hypofyser. Om man betänker att en människa på 10 000 avlidna har CJD, och konstaterar att hundratusentals hypofyser har använts, förstår man att CJD har kunnat spridas på detta sätt.

Till all lycka, inte minst för det svenska läkemedelsföretaget, lyckades man emellertid framställa rekombinant humant tillväxthormon samtidigt som man upptäckte riskerna med det naturliga. Preparatet kunde sålunda snabbt bytas ut. Det svenska humana preparatet slutade att användas 1985 och avregistrerades 1986. Problemet är emellertid inte ur världen. GH av humant ursprung, till och med GH tillverkat av nötkreaturshypofyser, försäljs i vissa länder och kan köpas via Internet. Risk finns alltså att sådana preparat kommer in i landet på illegal väg.

... och via operationer, blodtransfusioner, vaccinationer

Misstankar har länge funnits om att en rad andra fysiska terapeutiska och diagnostiska procedurer skulle kunna sprida CJD [13]. Hit hör kirurgiska operationer i andra delar av kroppen, blodtransfusioner, vaccinationer, lumbalpunktioner, akupunktur, tatuering, piercing osv. En fall-kontrollstudie av 405 fall från ett av de båda europeiska övervakningssystemen [14] har emellertid inte kunna finna någon statistiskt signifikant faktor.

Detta utesluter dock ingen av de nämnda möjligheterna. I fem stora fall-kontrollstudier kunde man inte påvisa någon ökad risk att få CJD efter blodtransfusion [15].

Situationen är emellertid lite annorlunda när det gäller vCJD. Hos vCJD-patienter har man nämligen påvisat sjuka prioner i lymfatisk vävnad, t ex tonsiller [16]. Inte mindre än sju av vCJD-patienterna hade tidigare varit blodgivare. Även om man ännu inte funnit något fall av sekundärsmitta har den teoretiska möjligheten att vCJD skulle kunna spridas med transfusioner av helblod eller blodprodukter lett till drastiska åtgärder. Sedan juni 1998 renar man allt blod i England genom leukocytdpletering, dvs större delen av de vita blodkropparna tas bort. Man har slutat att använda inhemsk blod-

plasma för tillverkning av plasmaprodukter, och man köper allt utifrån.

Förra året infördes förbud för personer i USA, Kanada, Australien och Nya Zeeland mot att ge blod i sitt hemland om de vistats sammanlagt mer än sex månader i England under tiden 1 januari 1980 till 31 december 1996. Europeiska länder, bl a Schweiz, verkar nu följa efter. Vid en del större svenska blodcentraler har leukocytdepletering införts.

Tonsillbiopsi har föreslagits som diagnostisk metod vid vCJD. Ett positivt utfall ingår i och för sig i de diagnostiska metoderna vid vCJD-misstanke. Metoden rekommenderas dock ej av experterna från Edinburgh [2], då bilden är svårtolkad och tekniken innebär risker både för patienten i fråga och för smittspridning. Vid en retrospektiv studie av 5 000 tonsiller och appendices från patologiska laboratorier i Storbritannien upptäcktes inget fall av prionproteinpositivitet.

Sambandet mellan BSE och vCJD

Sambandet mellan BSE och vCJD stärks alltmer. Dock saknas ännu en pusselbit. Man har inte lyckats binda något enskilt fall av vCJD till något BSE-smittat djur. Att leta efter kluster har varit naturligt. Med en särskild optisk teknik, »scannings statistics«, har man analyserat fallen i Storbritannien utlagda på en karta med successivt allt mindre områden av slumpvis varierande utbredning. I ett område omkring byn Queniborough, med en radie på 5 km, har man hittat fem fall som dött i vCJD samt en katt som dött av felin spongiform encefalopati (FSE). Det finns 90 katter med FSE kända i hela världen.

Man har här analyserat möjliga etiologiska faktorer, som barnmat, skolmat, dricksvatten, vaccinationer, blodtransfusioner och djurbett utan att hitta något samband mellan de olika fallen. Man kan däremot inte utesluta att det finns ett samband mellan fallen när det gäller köttdistributionen i området [Leicester Health Authorities, citerade i Independent, Guardian och Daily Telegraph, 9 november 2000].

Försiktighet anbefalles med produkter från nötkreatur

Var finns då den smittande sjuka prionen? Ja, framför allt i hjärnan och i viss mån i ryggmärgen. Det är ju trots allt en sjukdom i centrala nervsystemet det är fråga om. Immunhistokemiskt har man också hittat prioner i lymfvävnad, lungor och mag-tarmkanal. Det finns en speciell anledning till att lungor kan vara särskilt farliga. Vid användandet av en speciell slaktmetod bedövas djuret genom att ett metallföremål skjuts in i hjärnan via skallbenet. Det gör att hjärnan trasas sönder och det intrakraniella trycket ökar så kraftigt att hjärnvävnad sprids med vensystemet till lungorna. Trycket kan bli så högt att embolier av hjärnvävnad pressas ned i vena cava inferior och hamnar i levern.

En god grundregel för att undvika smitta bör därför i första hand vara att inte äta något av de nämnda organen, framför allt inte från nötkreatur, inte heller från många andra djur eftersom många djur kan ha blivit smittade genom att äta kött och benmjöl från smittade kor. Ingen vet hur farliga får kan vara i detta avseende. Risken för smitta från får anses dock vara så stor att man i bl a Tyskland inte längre importerar får/lammkött från England.

BSE finns förutom i Storbritannien i republiken Irland, Portugal, Schweiz och Frankrike. En del andra länder har ströfall, delvis rör det sig om från UK importerade djur. I Frankrike och Portugal har antalet fall ökat de senaste åren. Det är intressant att notera att flertalet fall i Frankrike finns i Bretagne, dvs nära de engelska kanalöarna, som också har BSE.

En rad vilda djur, framför allt djur i djurparker, har också drabbats av BSE. Inte minst gäller detta lemurer. Ännu

känner man inga fall av prionsjukdomar hos svin eller fjäderfä.

Kan man äta rent kött? Teoretiskt sett kan det finnas prioner i kvarvarande blod (i vita blodkroppar), men sannolikheten för att dessa skall medföra smitta är ytterst liten. Ett speciellt problem gäller T-benstek, biffkotletter och liknande, »beef-on-bone«; detta på grund av styckningsmetodiken, där man sågar igenom ryggmärgen och därmed riskerar att »smeta ut« densamma över köttet. Om köttet i stället skärs ut med kniv kan detta undvikas.

Risker förknippade med halvfabrikat

Det är naturligtvis ett framsteg att man inför märkning av kött vad beträffar land, styckningsort m m. Frågan är bara hur långt ut i halvfabrikatskedjan dessa uppgifter finns med, och om man kan lita på uppgifterna. Den nyligen inträffade situationen i Frankrike där 600 ton kött från en smittad besättning kom ut i distributionsledet är ett exempel på problemet. Resultatet blev i Frankrike att kött togs bort från skolbespisningar och restaurangkedjor, och att många enskilda slutade att äta vissa typer av kött. Förändringar av lagstiftningen (i och för sig behövliga) skedde, stridigheter uppkom mellan presidenten och premiärministern, förvecklingar uppstod mellan Frankrike och England, jordbruksministrarna blev oense i EU, »ansvariga« politiker i den förra Londonregeringen har stämts av franska patienter osv. Det första fallet av inhemskt BSE har nu konstaterats i Tyskland. Skräcken tycks även ha spritt sig till vårt land.

Testa och följ upp!

Finns det då inte metoder att analysera prioner hos kliniskt friska djur? Jo, det gör det. Man kan ta prov från hjärnstammen efter det att djuret slaktats. Metoderna är dock ännu ofullständigt evaluerade och man måste naturligtvis testa alla djur och kan ändå inte vara säker. Kostnaden per test är för närvarande mycket hög.

Den svenska jordbruksministern har uttryckt att man i vårt land inte behöver testa de svenska nötkreaturen annat än om de varit sjuka eller självdöda. I dagens läge förefaller detta rimligt. Risken för att någon i vårt land skall smittas av inhemskt eller importerat och kontrollerat kött är liten, men risken för att några redan har blivit smittade vid tidigare besök i England eller andra BSE-länder kan inte negligeras.

En noggrann uppföljning av misstänkta fall är därför nödvändig.

Referenser

1. www.bseinquiry.gov.uk/
2. NEUROCID-data. European CJD Collaborative Surveillance Meeting, Oslo 20–22 October 2000.
3. Andrews NJ, Farrington CP, Cousens SN, Smith PG, Ward H Knight RSG et al. Incidence of variant Creutzfeldt–Jakob disease in the UK. *Lancet* 2000; 356: 481–2.
4. Lundberg PO. Creutzfeldt–Jakob disease in Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 836–41.
5. Socialstyrelsen. Information om kriterier vid diagnostik och anmälan av misstänkta fall av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom. Meddelandeblad no 10 2000.
6. Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Bodemar M, Schröter A, Henkel K et al. Current clinical diagnosis in Creutzfeldt–Jakob disease: Identification of uncommon variants. *Ann Neurol* 2000a; 48: 323–9.
7. Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, Knight R et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt–Jakob disease. *Lancet* 2000; 2355: 1412–8.
8. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt–Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575–82.

9. Brown P, Preece M, Brandel JP, Sato T et al. Iatrogenic Creutzfeldt–Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000; 55: 1075–81.
10. Alperovitch A, Zerr I, Pocchiarri M, Mitrova E, de Pedro Cuesta J, Hegyi I et al. Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Lancet* 1999; 353: 1673–4.
11. Windl O, Giese A, Schulz-Schaeffer W, Zerr I. Molecular genetics of human prion disease in Germany. *Hum Genet* 1999; 105: 244–52.
12. Hoshi K, Yoshino H, Urata J, Nakamura Y, Yanagawa H, Sato T. Creutzfeldt–Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts in Japan. *Neurology* 2000; 55: 718–22.
13. Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease: a case–control study. *Lancet* 1999; 353: 693–7.
14. Zerr I, Brandel JP, Masullo C, Wientjens D, de Silva R, Zeidler M et al. European surveillance on Creutzfeldt–Jakob disease: a case–control study for medical risk factors. *J Clin Epidemiol* 2000b; 53: 747–54.
15. Wilson K, Code C, Ricketts MN. Risk of acquiring Creutzfeldt–Jakob disease from blood transfusions: systematic review of case–control studies. *BMJ* 2000; 321: 17–9.
16. Ironside JW, Hilton DA, Ghani A, Johnston NJ, Conyers L, McCarrdie LM et al. Retrospective study of prion-protein accumulation in tonsil and appendix tissues. *Lancet* 2000; 355: 1693–4.

SUMMARY

Creutzfeldt–Jakob Disease (CJD) and other prion diseases: an update

P O Lundberg

Läkartidningen 2001; 98: 19–24.

This review is based on recent published research on the BSE/CJD/vCJD problem mainly from UK, Germany and France. The situation in Sweden seems to be fortunate for several reasons. The use of meat and bonemeal as animal fodder was forbidden in this country 13 years ago. Sweden has not had any sheep with scrapie for many years. No animals with BSE have so far been found in our country. The incidence of sporadic CJD in this country followed retrospectively from 1985 to 1996 and prospectively from 1997 to 1999 has been around 1.2 per million per year with no significant increase. Only few cases of familial CJD are known. No patient with iatrogenic CJD has ever been found. The use of growth hormone derived from human pituitary glands was abandoned in 1985 when recombinant human growth hormone became available. So far there is no indication that any of the CJD cases diagnosed in Sweden has been of the vCJD type, the one linked to BSE. However, as the incubation period for prion diseases is very long and the Swedes are frequent travellers there is a risk that people from our country could have contracted vCJD through consuming meat products in countries with BSE. As a precaution the consumption of brain, spinal cord, lymphatic tissue, lungs, and gastrointestinal tract should be avoided. Human pituitary derived growth hormone is still available in some countries and might be illegally imported into Sweden.

Correspondence: P O Lundberg, Dept of Neuroscience, Akademiska sjukhuset, SE-751 85 Uppsala (po.lundberg@neurologi.uu.se)

Nya författaranvisningar i Läkartidningen

Läkartidningens nya, reviderade författaranvisningar, som finns tillgängliga på hemsidan (<http://www.lakartidningen.se>), kommer inom kort att presenteras även i tryckt form i tidningen.

Revisionen är föranledd av en nyligen genomförd revision av Vancouvergruppens (ICMJE) författaranvisningar (se <http://www.icmje.org/>) och av redaktionens önskan att förenkla manuskripthanteringen.

En checklista som underlättar en slutkontroll av manuskriptet, krav på uppgift om etisk granskning och deklARATION av potentiella bindningar och jäv samt möjlighet att skicka in manuskript per e-post utgör de viktigaste nyheterna.

Att manuskripten inte är kompletta eller formaterade enligt Läkartidningens krav är en viktig orsak till långa handläggningstider. Vi ser checklistan som ett viktigt hjälpmedel att få korrekta och kompletta manuskript. Krav på granskning i forskningsetikkommitté och en underskriven deklARATION av potentiella bindningar innebär en anpassning till internationella rekommendationer och även till många läsares önskemål. Slutligen innebär e-postkommunikationen en förenkling för våra skribenter och ger ytterligare en möjlighet att förkorta tiden mellan inskick och publikation. Det bör dock observeras att ett följebrev underskrivet av samtliga författare måste tillställas redaktionen per post även om manuskriptet skickats in per e-post.

Under en övergångstid kommer redaktionen att acceptera att nya artiklar har utformats efter de gamla reglerna.

Redaktionen hoppas att de nya författaranvisningarna skall stimulera både nya och tidigare skribenter att skriva för Läkartidningen och önskar en god fortsättning på det nya året.

*Josef Milerad
medicinsk chefredaktör*