



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap

Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap (BVF); Enheten för patologi

Patologi och patogenes vid förvärvad ekvin polyneuropati I förhållande till andra perifera nervsjukdomar hos häst och andra djurslag

Anna Sundell

*Uppsala
2017*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2017:68

**Patologi och patogenes vid förvärvad ekvin polyneuropati
I förhållande till andra perifera nervsjukdomar hos häst och
andra djurslag
Pathology and pathogenesis at acquired equine polyneuropathy
Relative to other peripheral neurological diseases in horses and other
animal species**

Anna Sundell

Handledare: Karin Vargmar, institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap (BVF); Enheten för patologi

Biträdande handledare: Gittan Gröndahl, t f statsveterinär vid Statens
veterinärmedicinska anstalt (SVA)

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap (BVF); Enheten för parasitologi

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2017

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2017:68

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Polyneuropati, perifer neuropati, förvärvad neuropati

Key words: Polyneuropathy, peripheral neuropathy, acquired neuropathy

**Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences**

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap (BVF); Enheten för patologi

Innehåll

Sammanfattning	1
Summary	2
Introduktion.....	3
Material och metod	3
Litteraturoversikt.....	4
Perifera nerver - funktion och skademekanismer.....	4
Sjukdomsmekanismer, symptom och epidemiologi vid förvärvad ekvin polyneuropati.....	5
Etiologier och patogenes vid förvärvad perifer neuropati hos hästar, hundar och människor6	
Häst.....	7
Hund	9
Människa	11
Diskussion	12
Slutsats	14
Litteraturförteckning.....	16

SAMMANFATTNING

Nervcellen är kroppens mest känsliga celltyp för bland annat trauma och metabola förändringar. Skador kan uppstå av ett flertal orsaker. Följder av perifera nervskador kan vara av olika allvarlighetsgrad och ibland kan känsel eller motorik förloras. I vissa fall är skadan permanent och i andra fall, om skadan finns i perifera nervsystemet (PNS), kan nerver återbildas och funktion återfås.

Trots nya undersökningsmetoder och en växande kunskap om perifera neuropatier är orsaker och mekanismer ofta oklara.

Förvärvad ekvin polyneuropati (engelska: Acquired Equine Polyneuropathy – AEP, eller ”Scandinavian knuckling syndrome” – skandinaviskt överkotningssyndrom) är en förvärvad perifer nervsjukdom som verkar drabba hästar i alla åldrar och raser, men endast i Sverige, Norge och Finland. Hästarna ”kotar över” med bakbenen, vilket innebär att de inte sträcker ut distala delen av falangleden tillräckligt och därför snubblar eller i allvarligare fall går på framsidan av kotan istället för på hoven. Ibland förvärras symptomen och hästarna kan förlora kontrollen över bakbenen och bli sittandes. Ungefär en tredjedel av hästarna som drabbas av AEP avlivas av djurskyddsskäl eller, i mer sällsynta fall, självdör. Demyelinisering av perifera nerver är den dominerande skadan histopatologiskt. Infiltrat av mononukleära leukocyter vid de skadade nerverna har observerats. Etiologin till sjukdomen är okänd men det har fastslagits att den är förvärvad och inte genetiskt betingad.

Syftet med litteraturstudien var att utreda vilka etiologier som kan vara möjliga vid AEP genom att jämföra sjukdomen med andra nervsjukdomar. Förloppet, den histopatologiska bilden och epidemiologin vid AEP redovisades. Sedan jämfördes AEP med perifera nervsjukdomar hos hästar, hundar och människor. Eftersom det har konstaterats att AEP inte verkar vara genetiskt betingad jämfördes endast förvärvade och autoimmuna sjukdomar med AEP.

En gemensam nämnare för hästar som insjuknat i AEP är att de utfodrats med inplastat foder eller hö med dålig kvalitet med avseende på mikroorganismer. Det har gett upphov till hypotesen att toxinproducerande mikroorganismer i fodret är en möjlig orsak till AEP. Det stöds av att mögel och mykotoxiner har visats kunna ge polyneuropati hos människor. I litteraturstudien noterades bland annat likheter mellan AEP och människor samt djur som drabbats av polyneuropati efter att ha utsatts för dålig mikrobiell miljö i fuktskadade hus.

Några nervsjukdomar som är, eller tros vara, kopplade till bakterien *Clostridium botulinum* liknar AEP på olika sätt. Mer forskning krävs för att utreda ett eventuellt samband. Även primära och sekundära autoimmuna sjukdomar ger liknande nervskador som vid AEP. De inflammatoriska infiltrat som ses vid AEP jämfördes med dessa immunmedierade sjukdomar och även den aspekten behöver vidare utredning.

SUMMARY

The nerve cell is the most vulnerable cell type in the body regarding trauma and metabolic changes. Damage occurs from several causes. Depending on the location of affected neurons, the severity of the injury and the clinical symptoms can vary between loss of sensory or motor functions. In some cases, the damage is permanent and sometimes – only in the peripheral nervous system (PNS) – nerves can regrow and function can be restored.

Despite new test techniques and a growing knowledge of peripheral neuropathies the causes and mechanisms of the diseases are often unclear.

Acquired equine polyneuropathy (AEP) or “Scandinavian knuckling syndrome” is an acquired peripheral nerve disease that seems to affect horses in all age groups and breeds, but only in Sweden, Norway and Finland. The horses are presenting with so called “knuckling” with their hind legs, which means they do not extend their distal phalanx correctly which make them step on the front of the phalanx instead of the hoof. Sometimes the symptoms escalate and the horses can lose control over their hind limbs and therefore remain sitting. Approximately a third of the horses that suffer from AEP die – mostly from euthanasia due to animal protection or, more rarely, they are found dead.

Demyelination of peripheral nerves is the main damage histopathologically. Infiltration of mononuclear immune cells at the site of the damaged nerves has been observed. The etiology to the disease is unknown but it has been established that it is acquired and not from a hereditary cause.

The aim of this study was to investigate possible etiologies by comparing AEP with other nerve diseases. The course, epidemiology and histopathological features was presented. Then AEP was compared with peripheral nerve diseases in horses, dogs and humans. Since hereditary connection to AEP has not been found, only acquired and autoimmune diseases took part in the comparison.

A common factor in horses that suffer from AEP is that they have been fed with wrapped forage or hay with bad microbial quality. This has given rise to the hypothesis that toxin producing microbes in the forage possibly cause AEP. Mold and mycotoxins have been found as a cause of polyneuropathy in humans which indicates that toxins could cause AEP. In the literature study resemblance was noted between AEP and humans or animals that suffer from polyneuropathy because of bad microbial environment in water damaged buildings.

Some nerve diseases that are believed to be linked to the bacteria *Clostridium botulinum* are like AEP in different ways. More research is needed to investigate a possible connection between the diseases. Furthermore, primary and secondary autoimmune diseases give resembling lesions in the nerves as in AEP. The inflammatory infiltration that is seen in AEP cases resembles those in immune mediated diseases and that aspect needs further investigation.

INTRODUKTION

En gåtfull nervsjukdom hos hästar, förvärvad ekvin polyneuropati (engelska: acquired equine polyneuropathy - AEP, eller ”Scandinavian knuckling syndrome” – skandinaviskt överkotningssyndrom), har drabbat hästar i Skandinavien och Finland i två decennier (Wolff *et al.*, 2014). Hästarna blir svaga i bäckenmuskulaturen och ”kotar över”, vilket innebär att de snubblar och i allvarliga fall går på framsidan av sina kotor. I särskilt allvarliga fall kan hästarna inte resa sig och blir sittandes (Hahn *et al.*, 2008b). Avlivning är en vanlig följd av sjukdomen men de hästar som överlever blir ofta helt återställda. Orsaken till AEP är okänd, även om ärftlighet i stort sett uteslutits (Gröndahl *et al.*, 2012) och sjukdomen mest troligt är förvärvad. En möjlig orsak kan vara toxicitet från mikrober i fodret (Gröndahl *et al.*, 2012; Hanche-Olsen *et al.*, 2008). Vid AEP ses framförallt demyelinisering men även infiltration av lymfocyter i bindväven som omger de perifera nerverna och därför är immunmedierade etiologier möjliga (Hahn *et al.*, 2008b).

Syftet med litteraturstudien är att redovisa de sjukliga förändringarna, epidemiologin och sjukdomsförloppet vid AEP samt jämföra om AEP liknar någon nervsjukdom som förekommer hos hästar, hundar eller människor. Olika kända orsaker till förvärvade och autoimmuna perifera nervsjukdomar bland djur och människa redovisas också. AEP jämförs med andra perifera nervsjukdomar för att möjliga etiologier ska kunna utredas.

MATERIAL OCH METOD

Sökmotorer som använts vid litteratursökningen är Web of Science, Scopus och Google Scholar. Facklitteratur inom veterinärmedicin användes till grundläggande information om perifera nervsystemets struktur och funktion samt patologi. Artiklar har även erhållits från Gittan Gröndahl, t f statsveterinär vid Statens veterinärmedicinska anstalt (SVA).

Sökningen har skett under februari 2017. Alla sökningar sorterades efter relevans. Sökord som använts är: ((“acquired equine polyneuropathy” OR AEP) AND horse*), (knuckling AND (horse* OR equine*)), (polyneuropath* AND dog* OR canine*), (polyneuropath* AND (dog* OR canine*) AND ”Neospora caninum”), (diabetes* AND neuropath*), (acquired* AND polyneuropathy AND human*), (”guillain barré”), (mycotoxin* AND polyneuropath*), (toxic* OR toxin* AND neuropath*), (”equine grass sickness” OR ”equine dysautonomia”), ((botulism* OR botulinum*) AND horse*), ((EMND OR “equine motor neuron disease”) AND horse* AND neuropath*), (stringhalt* AND horse* AND neuropath*), (”recurrent laryngeal neuropathy” AND horse*), ((autoimmune* AND disease*) AND neuropath*).

Sökningen gallrades så att endast artiklar och bokkapitel hittades. Referenser som påträffats i artiklar från sökningen har också använts som underlag till litteraturstudien och när välkända baskunskaper utreds har även icke-granskade litteraturöversikter använts.

LITTERATURÖVERSIKT

Perifera nerver - funktion och skademekanismer

Nervceller finns i det centrala nervsystemet (CNS) och i det perifera nervsystemet (PNS). Cellerna består av nervcellskroppen och ett tillhörande långt axonet, som för nervsignalen vidare. I änden av axonet, och i vissa fall runt nervcellskroppen, finns dendriter som är förgreningar av neuronet. Nervcellerna kan dels vara sensoriska neuron som reagerar på yttre stimuli och leder signalerna till hjärnan eller ryggmärgen, dels motoriska neuron som stimulerar en muskels aktionspotential så att rörelse kan ske. Signalen till muskeln leds via synapsen som kallas för den neuromuskulära ändplattan. Det finns även neuron som reglerar glattmuskulatur i det autonoma nervsystemet (ANS). Cellkärnorna till de övre motorneuronen finns i CNS och den motoriska signalen alstras där. Sedan leds signalen till nedre motorneuron i hjärnstammen eller till ryggmärgens ventrala del vars nervfibrer sedan fortplantar signalen vidare perifert - till skelettmuskler, glattmuskulatur, hjärta och körtlar (Sjaastad *et al.*, 2010).

Förutom nervceller som leder signaler finns gliaceller i både CNS och PNS. I PNS finns endast en typ av gliaceller - Schwannceller. De bildar myelinskidor som lindas flera varv runt de perifera axonen. Myelinskidorna innehåller isolerande lipider. Med jämna mellanrum finns Ranviers noder som är glapp mellan myelinskidorna. Dessa möjliggör att nervsignalen kan hoppa fram, vilket ger dess höga hastighet. Vissa nerver är dock inte myeliniserade och då fortplantas nervsignalen som en våg (Sjaastad *et al.*, 2010). Schwannceller har flera funktioner och omger även de omyeliniserade nerverna men bildar i det fallet inget myelin (Zachary & McGavin, 2012).

Nervceller är aktiva celler med hög metabolism och de är den celltyp som är känsligast för trauma och metabola förändringar. Exempelvis är försörjningen av glukos från blodet avgörande, eftersom nervcellerna inte kan hålla några glukosreserver. Nerverna är även känsliga för syrebrist (Zachary & McGavin, 2012).

Förmågan till återbildning av kapade nervfibrer är begränsad. I PNS kan nervfibrerna i vissa fall återbildas men i CNS är skadorna generellt permanenta. Wallerisk degeneration är när ett axon och omgivande myelinskidor degenereras efter att axonet kapats. Det sker både i CNS och i PNS. Proximalt om skadan sväller nervcellskroppen upp och central kromatolys sker, vilket innebär att komponenter som cellkärna och Nissl-substans trängs undan från de ursprungliga positionerna. Distalt om skadan sväller axonet och myelinskidan och brister sedan. Det går snabbare ju större axonets diameter är. Vid tidiga stadier av degeneration ses svullna axoner och vid kroniska förändringar kvarstår endast håligheter där axonen tidigare funnits. Makrofager migrerar till håligheterna för att fagocytera de skadade strukturerna. (Zachary & McGavin, 2012).

Demyelinisering är en typ av nervskada som innebär att axonen förlorar isolerande lipider. Nervens funktion förändras vilket kan leda till försämrad fortledning av nervsignaler. Primär demyelinisering sker framförallt i CNS och det innebär att mängden myelin minskar men

axonet är intakt. Sekundär demyelinisering innebär att axonet skadas vilket sekundärt leder till demyelinisering då gliacellerna degenererar. Det påminner om Wallerisk degeneration och sker i både CNS och PNS (Zachary & McGavin, 2012).

En annan form av nervskada är axonopati vilket innebär att axonet degenereras och får störd funktion. Axonet skadas lättare än nervcellskroppen och perifera nerver, som inte skyddas av blod-hjärn-barriären, är mer utsatta. Ett icke fungerande cellskelett eller nedsatt intracellulär transport leder till axonopati men varför dessa initialt uppstår är inte fullt utrett. Bland annat verkar toxiner eller metabola förändringar, som vid exempelvis diabetes, kunna orsaka skadorna. I vissa fall kan axonopatierna vara genetiskt betingade (Cheng *et al.*, 2011).

Perifer neuropati innebär att en eller flera nerver skadas i PNS. Symptomen utvecklas gradvis. Det finns flertalet etiologier och i vissa fall kan inte orsaken fastställas. Vid mononeuropati skadas endast en nerv eller en grupp av nerver vilket leder till att endast del av kroppen påverkas (Hahn *et al.*, 2008a). Polyneuropati innebär att flera perifera nerver degenererar. (Azhary *et al.*, 2010). Symptomen beror på om det är sensoriska eller motoriska neuron som är påverkade och kan till exempel bestå i känselbortfall respektive nedsatt motorisk funktion och svaghet. Ibland förekommer både sensoriska och motoriska symptom. Det autonoma nervsystemet kan också drabbas vilket kan ge symptom så som onormal cirkulation eller svettningar (England *et al.*, 2005).

När perifera nerver som ingår i motorneuron inte fungerar normalt kan musklerna som de innerverar i vissa fall atrofiera. Nerver med långa axon är särskilt känsliga för trauma eller metabola förändringar. Vid muskelatrofi överstiger cellernas katabolism syntesen av cellulära komponenter. Mekanismer bakom förlust av de cytoplasmatiske komponenterna kan ske via ubiquitin-proteosom-systemet eller autofagi-lysosomsystemet. (Zachary & McGavin, 2012).

Det finns olika orsaker till atrofi. Tillstånd där nerverna degenereras och musklerna förlorar sin innervering, vilket leder till muskelatrofi, kallas för "neurogen muskelatrofi". Musklerna atrofieras snabbt vid neurogen muskelatrofi. Lysosomal aktivering och autofagi av muskelfibrernas cytoplasma är viktiga cellulära processer vid neurogen muskelatrofi. Muskelfibrerna minskar i diameter vilket gör att även muskelmassan minskar, ibland halva vikten inom några veckor. Det förekommer att nya nerver innerverar den atrofierade muskeln genom att angränsande axon växer in i den och den ursprungliga muskelmassan återställs. Däremot kan strukturen i muskeln förändras, eftersom olika typer av neuron innerverar olika typer av muskelfibrer. Vilken sorts fiber, typ 1 eller typ 2, som utvecklas bestäms av det nya neuronet som har vuxit in i muskeln (Zachary & McGavin, 2012).

Sjukdomsmekanismer, symptom och epidemiologi vid förvärvad ekvin polyneuropati

AEP är en neurologisk sjukdom som ger degeneration av flera nerver och nervgrupper. En artikel av Hahn *et al.*, (2008b) beskriver att hästarna blir svaga i bäckenmuskulaturen och "kotar över", vilket innebär att de snubblar med bakbenen eftersom metatarsofalangealleden inte

sträcks ut som den ska. Hästarna går vissa steg på kotan istället för på hoven och i vissa fall utvecklas sjukdomen så långt att hästarna blir sittandes. Symptomen är ofta symmetriska. I studien undersöktes en häst från Finland som kotade över med bakbenen. Resten av kroppen verkade vara opåverkad – frambenen, digestionskanalen och allmäntillståndet var normalt. Vid obduktionen hittades inga makroskopiska lesioner av betydelse i CNS. Vid histologisk undersökning påvisades en stor andel svullna perifera nerver och infiltration av mononukleära lymfocyter i bindväven som omger nervfibrerna. Nervfibrerna hade onormal distribution av myelin – veckade eller utvikta loopar av myelinsidor observerades. Demyelinisering i 25-50% av nerverna förekom i samtliga prover. Även remyelinisering observerades. Myelinskidan var förtunnad hos 10% av de tjockare nervfibrerna. Wallerisk degeneration förekom i mindre än 5% av de skadade nerverna. Schwanncellerna var uppsvällda och hade intracytoplasmatiska inklusionskroppar vid det korniga endoplasmatiska retikelet (engelska: rough endoplasmatic reticulum - rER) som pressade bort kärnan. Neurogen muskelatrofi påvisades i flertalet muskler, bland annat i *musculus extensor digitorum lateralis* (Hahn *et al.*, 2008b).

AEP har endast påträffats i Sverige, Norge och Finland, enligt en studie av Wolff *et al.*, (2014). Etiologin är okänd och de första fallen observerades år 1995, vilket gör den till en relativt ny sjukdom. Det föreligger en årstidsvariation, då 123 av de 136 fall av AEP som studerades observerades från januari till maj (Wolff *et al.*, 2014).

I en annan studie, av Gröndahl *et al.*, (2012), undersöktes överlevnad i en hästpopulation med 157 hästar där 42 hade insjuknat i AEP. 12 av de 42 hästarna (29%) som drabbats av AEP dog inom 3 månader. 11 av de 12 hästarna avlivades och en häst självdog. Resterande 30 av de sjuka hästarna (71%) överlevde hela studien som varade 10 till 25 månader. Hästar som var yngre än 5,5 år hade större chans att överleva. De hästar som överlevde tillfrisknade och alla kunde återgå till normalt arbete inom 19 månader. De hästarna som överlevde följdes upp till 2,1 år efter studien och ingen av de hästarna fick återfall av AEP. Enligt studien är den geografiska spridningen ojämn. Betydligt fler fall förekom i Norge trots att det fanns ca sex gånger fler hästar i Sverige när studien genomfördes. Inga raser verkar vara predisponerade och förekomsten av AEP kan heller inte kopplas till vilken gren hästarna används inom. De flesta av de studerade gårdarna, 11 av 13, hade utbrott med 2-8 fall medan endast två av gårdarna hade ett fall. Inget tecken på infektion eller andra problem i rörelseapparaten kunde upptäckas vid undersökning av hästarna (Gröndahl *et al.*, 2012). Dock föreslogs att infektion med toxinbildande mikroorganismer eller preformerat toxin i fodret vara en möjlig orsak till AEP. Den teorin stärks av att flera hästar i samma stall oftast insjuknar och de utsätts för samma miljö och foder. Förekomsten av AEP verkar vara kopplat till hästar som fodrats med inplastat grovfoder (Gröndahl *et al.*, 2012; Hanche-Olsen *et al.*, 2008).

Etiologier och patogenes vid förvärvad perifer neuropati hos hästar, hundar och människor

Perifer neuropati och polyneuropati kan vara förvärvad, autoimmun eller genetiskt betingad. Det finns flera underkategorier. Förvärvade neuropatier kan bland annat vara immunologiskt medierade men det finns även primärt autoimmuna neuropatier (Tsuboi *et al.*, 2013). Nedan

följer en redogörelse för vilka sorters förvärvade perifera neuropatier som förekommer på olika djurslag. Primär autoimmun perifer neuropati utreds i avsnittet om människa.

Häst

Etiologin till AEP hos hästar är okänd men en genetisk koppling har inte hittats, då sjukdomen verkar förekomma oberoende av hästens ras. AEP hos hästar är mest troligt förvärvad och en toxisk eller toxisk-infektiös etiologi från fodret är möjlig (Gröndahl *et al.*, 2012; Hanche-Olsen *et al.*, 2008). I studien av Hahn *et al.*, (2008b) observerades infiltration av lymfocyter vid de demyeliniserade perifera nerverna. Demyelinisering kan bland annat orsakas av toxicitet, autoimmunitet eller annan form av immunmedierad respons (Hahn *et al.*, 2008b).

En norsk studie av Hanche-Olsen *et al.*, (2008) antyder att det finns en koppling mellan AEP och inplastat grovfoder där även hö med låg kvalitet med avseende på mikroorganismer lyfts fram som en möjlig orsak. I 25 av de 27 stall där hästar drabbats av AEP utfodrades hästarna med inplastat grovfoder. I de två resterande stallen hade sammanlagt 10 hästar insjuknat och samtliga utfodrades med hö som höll låg kvalitet. Både mögel och toxinbildande svampar, som *Aspergillus*, påträffades vid analys av höet. Hästarna i studien visade inga tecken på vitamin E- eller selenbrist, vilket först misstänktes (Hanche-Olsen *et al.*, 2008).

Perifera nervsjukdomar som liknar AEP

Orsaker till perifera nervsjukdomar hos hästar kan vara förvärvade, som toxisk exponering eller näringsbrist. Ibland verkar genetiska komponenter kunna ha betydelse (Zachary & McGavin, 2012).

Botulism är en sjukdom som ger förlamning hos hästar och andra djur samt människor. Sjukdomen orsakas av ett toxin producerat av *Clostridium botulinum*. Toxinet hindrar frisättningen av acetylkolin vilket leder till att neurotransmissionen i perifera nervers synapser hindras. Sjukdomen klassas inte som en neuropati. Symptom på botulism är förlamning som sprider sig och kan drabba andningsmuskulaturen vilket leder till att hästen dör (Zachary & McGavin, 2012). Enligt en artikel av Jahn *et al.*, (2008) är toxinet som *C. botulinum* producerar ett mycket potent toxin som hästar är särskilt känsliga för. *C. botulinum* är en obligat anaerob omgivningsbakterie. Exponering sker genom preformerat toxin i hästarnas foder eller genom att toxin tas upp i ett sår efter att bakterien har sporulerat och producerat toxin där. Föl kan även insjukna efter att bakterien etablerat sig i tarmen och börjat producera toxin där. Bakterierna kan kontaminera inplastat grovfoder, till exempel hösilage, om gräsets klippts för nära marken så att jord hamnar i fodret. Även felaktig procedur vid inplastning av fodret öka risken för att mikrober kommer in i balen. Miljön i balen ska vara syrefattig och av ett lågt pH-värde för att mikrober ska hindras att tillväxa. Om pH-värdet blir för högt kan *C. botulinum* tillväxa i den syrefria miljön i balen (Jahn *et al.*, 2008).

En skotsk studie av Wylie *et al.*, (2014) utreder riskfaktorer till sjukdomen gräsbetessjuka (engelska: Equine Grass Sickness, EGS) som ger neurodegeneration. Sjukdomen leder till ekvin dysautonomi och framförallt betande hästar drabbas. Etiologin är omdiskuterad och

sjukdomsmekanismen är inte fullt utredd. Toxin från *C. botulinum* typ C har associerats med EGS men bevisen är än så länge ofullständiga. Risken för EGS är högre för unga hästar i åldern 2 till 10 år och vissa skotska hästraser verkar vara predisponerade i studien. Vissa områden i Storbritannien har hög förekomst av EGS och väderförhållanden på de platserna verkar kunna vara en faktor som ökar risken för sjukdomen. Enligt studien kan ett högt antal soltimmar och frostdagar ge ökad risk för utbrott av EGS medan förhöjd medeltemperatur verkar vara en skyddande faktor (Wylie *et al.*, 2014). De patologiska lesionerna beskrivs i en litteratursammanfattning av Pirie *et al.*, (2014). Både neuron i CNS och PNS degenereras vilket bland annat leder till att autonoma (ANS) och enteriska nervsystemet (ENS) degraderas och signalerna till muskler som styr tarmmotoriken hindras. I allvarliga fall stannar tarmmotoriken vilket leder till att hästarna dör. Histologiskt uppges färre enteriska neuron finnas än hos friska hästar (Pirie *et al.*, 2014). I kvarvarande neuron ses immunhistokemiskt att membranproteinet synaptofysin ackumulerats i cytoplasman (Hilbe *et al.*, 2005) och det ses varken hos friska individer, hästar med kolik eller hos hästar som drabbats av förlamning till följd av botulism. Hästar som drabbats av EGS och överlevt verkar vara skyddade från sjukdomen (Pirie *et al.*, 2014).

Degeneration av hästars motorneuron (engelska: equine motor neuron disease, EMND) ger progressiv muskelatrofi och svaghet. Sjukdomen kan vara dödlig men utvecklingen av symptomen kan stanna av och då kan hästen överleva, dock ofta med kvarstående nedsatt funktion av musklerna. Sjukdomen förekommer sporadiskt och oftast drabbas endast en häst i ett stall (Cummings *et al.*, 1993). Etiologin är inte känd men brist på vitamin E misstänks kunna vara en möjlig orsak (Zachary & McGavin, 2012).

Lesioner som liknar AEP redovisas i en japansk studie av Furuoka *et al.*, (1998). Hästen i studien hade liknande symptom men den ”kotade över” med både fram- och bakbenen. Degeneration av perifera nervceller och muskelatrofi observerades vid obduktionen och dessa förändringar var mer påtagliga distalt i benen. Axonopati av perifera nerver dominerade sjukdomsbilden men även Wallerisk degeneration och förändring av myelinskidornas struktur observerades. Neurogen muskelatrofi påvisades både i fram- och bakbenen och de böjande muskelgrupperna var mer atrofierade än de sträckande. Inga lesioner hittades i CNS eller andra organ (Furuoka *et al.*, 1998). Överkotning av frambenen och axonopati är inte typiskt för AEP och därför bedöms inte sjukdomarna vara av liknande etiologi (Gröndahl *et al.*, 2012).

Vid tuppspatt böjer hästarna hasen och knäleden på ett överdrivet sätt i skritt eller när de backar. Två typer av tuppspatt förekommer - klassisk och australiensisk (Huntington *et al.*, 1989). I en konferensartikel av MacKay (2008) uppges att onormala rörelser endast drabbar ett av bakbenen vid klassisk tuppspatt. Etiologin är okänd men trauma verkar kunna predisponera för sjukdomen. Vid australiensisk tuppspatt uppges istället att de onormala rörelserna drabbar båda bakbenen. Sjukdomen har associerats till vissa växter som förekommer på betet, till exempel *Hypochoeris radicata*. Vid australiensisk tuppspatt sker axonal degeneration av perifera axon med stor diameter framförallt i bakbenen men tjocka nervfibrer i svalget kan också drabbas. Skadorna ökar i intensitet distalt i bakbenen. Neurodegenerationen kan leda till förlamning i

svalget och muskelatrofi av bakbenen. Det är vanligare att hästar med australiensisk tuppspatt tillfrisknar än de med den klassiska formen (MacKay, 2008).

Struppipning, eller laryngal hemiplegi (engelska: recurrent laryngeal neuropathy, RLN) hos hästar kan orsakas av nervskador i larynx. Etiologin är oklar men sjukdomen är vanligare bland stora hästraser och ibland verkar samband finnas mellan hästar som är släkt. Toxicitet har i stort sett uteslutits men traumatisk skada tros vara en möjlig etiologi. Recurrensnerverna är hästens längsta nerver och myeliniserade nervfibrer i dessa degenereras vid RLN. Både axonal degeneration och demyelinisering verkar förekomma. Det är inte fastslaget om RLN är en mono- eller polyneuropati. Enligt en studie av Hahn *et al.*, (2008a) påverkas enstaka nervfibrer men både på höger och vänster sida, vilket författarna föreslår kan klassas som en bilateral mononeuropati. RLN ger upphov till försämrad andning eftersom arytenoidbrosken inte hålls isär av musklerna i svalget, sedan de förlorat en del av innerveringen (Hahn *et al.*, 2008a).

Hund

Hos hundar kan polyneuropati orsaka sämre koordination och balans. I senare stadier kan hundarna även förlora känseln och få försämrad muskelfunktion eller bli förlamade. Om nerverna i struphuvudet påverkas kan hundarna, till följd av minskad förmåga att svälja, aspirera foder och få lunginflammation. Aspirationspneumoni är en vanlig dödsorsak vid polyneuropati hos hundar (Tsuboi *et al.*, 2013).

Det finns ett flertal etiologier till förvärvade perifera neuropatier och polyneuropatier hos hundar.

Förvärvade perifera neuropatier hos hund

Hos hundar delas förvärvade neuropatier in efter om de är akuta eller kroniska och progressiva. En viktig akut neuropati är akut polyradikuloneurit hos hund (acute canine polyradiculoneuritis, ACP) som ger akut förlamning som kan leda till andningsdepression. ACP är den vanligaste förekommande perifera neuropatin hos hundar (Holt *et al.*, 2011). I en litteraturgenomgång av Cuddon (2002) nämns rabiesvaccinering eller infektioner i respirations- eller digestionsorganen som möjliga etiologier till ACP. Exempel på kroniska progressiva neuropatier som nämns i litteraturgenomgången är infektiösa, immunmedierade, toxiska, endokrina, neoplastiska och idiopatiska (Cuddon, 2002).

En infektiös etiologi som nämns i litteraturgenomgången av Cuddon (2002) är *Neospora caninum*, en protozo som ger axonal degeneration i både CNS och PNS då cystor bildas i neuronerna. Perifert orsakar den infektiös myosit vilket innebär att musklerna degenererar och fibrotiseras. Hundarna får nedsatt funktion i bakbenen (Cuddon *et al.*, 1992). Subkliniska fall av infektion med *Neospora caninum* förekommer. Prevalensen av *Neospora caninum* skiljer sig i olika länder – i Sverige har 0,5% av hundarna antikroppar mot protozonen medan 15,3% har rapporterats i Danmark (Rasmussen & Jensen, 1996). I en konferensartikel av Dubey (1999) beskrivs *Neospora*-infektion även hos hästar och cystor orsakade av protozonen uppges ha hittats i perifera nerver (Dubey, 1999).

En immunmedierad etiologi är Systemisk Lupus Erythematosus (SLE) som är en autoimmun sjukdom. SLE orsakar neurodegeneration och skador på flera organsystem. Av okänd orsak bildas immunkomplex som ger skador i kapillärer i huden och i organ. Artrit och hudutslag är vanliga symptom. Njursvikt är en vanlig följd av att immunkomplexen fastnar i glomeruli (Choi *et al.*, 2004). Immunkomplexen orsakar vaskulit vilket leder till ischemi och det skadar nerverna (Mawrin *et al.*, 2003).

Toxiska neuropatier som är en biverkning av läkemedel beskrivs i litteraturgenomgången av Cuddon (2002), till exempel kan läkemedel mot lymfom och leukemi som innehåller vinkristinsulfat ge degeneration av neurotubuli i perifera nerver (Cuddon, 2002). Fler toxiska etiologier beskrivs i avsnittet ”Förvärvad perifer neuropati hos människa”.

Exempel på endokrina etiologier till perifer neuropati som utreds i litteraturgenomgången av Cuddon (2002) är hypothyroidism och diabetes mellitus. Hypothyroidism beskrivs som en av de vanligare endokrina sjukdomarna hos hundar. Patogenesen till neuropatin är oklar men onormal upplagring av glykogen och förstörade mitokondrier i Schwannceller har observerats. Metabola förändringar som orsakas av hypothyroidism tros vara en orsak till axonal degeneration och demyelinisering av neuron. Även diabetes mellitus uppges kunna ge perifer neuropati hos hundar. Cuddon (2002) nämner att det är en betydligt vanligare komplikation hos människor. Neuropatin tros uppstå till följd av att glukosmetabolismen i nerven mäts på grund av de höga glukosnivåerna i blodet. Hundar får ofta sänkta nivåer av insulin vid diabetes (insulinberoende diabetes mellitus) och det kan minska aktiviteten bland insulinlika tillväxtfaktorer (insulin-like growth factors, IGFs) som bland annat är viktiga för nervernas tillväxt och transport. En annan teori som lyfts fram är att hyperglykemin kan öka blodets viskositet vilket leder till sämre blodcirkulation. Sämre cirkulation orsakar oxidativ stress för neuronerna (Cuddon, 2002). De viktigaste symptomen är svaghet och muskelatrofi (Morgan *et al.*, 2008).

Neoplasier kan orsaka perifera neuropatier enligt Braund *et al.*, (1987) genom antingen direkt interaktion där nerver infiltreras av tumörceller, eller paraneoplastiskt där neuron degenererar sekundärt till neoplasier men utan att koppling kan påvisas. Olika maligna tumörsjukdomar som bland annat insulinom och olika sorters sarkom samt karcinom utreddes. Orsaken till paraneoplastisk neurodegeneration är oklar men en korsreaktion mellan proteiner i nervernas myelin och antigen på tumören misstänks kunna ge en immunologisk reaktion som skadar nerverna (Braund *et al.*, 1987).

”Distal denerverande nervsjukdom” är en demyeliniserande neuropati med okänd etiologi som beskrivs hos hundar av varierande åldrar och raser i en studie av Griffiths & Duncan (1979). Förloppet skiljer sig i olika fall med avseende på tid och allvarlighetsgrad. Distala motoriska nerver degenereras. Demyelinisering men även viss axonopati ses och dessa förändringar ger bland annat försvagning av alla fyra benen samt muskelatrofi. Hos vissa hundar försvagas även musklerna i nacke och huvud. Åtta av nio hundar i studien tillfrisknade inom en till fem månader. En hund avlivades då fyra månader gick utan att den tillfrisknade (Griffiths & Duncan, 1979).

Människa

Förvärvad perifer neuropati hos människa

Vanliga endokrina etiologier till perifer neuropati hos människor är diabetes mellitus (Cuddon, 2002) och hypothyroidism (Azhary *et al.*, 2010). Mekanismerna för de endokrina etiologierna beskrivs i avsnittet om ”förvärvad perifer neuropati hos hund”.

Toxiner som kan ge perifer neuropati är bland annat etanol (alkohol) och tungmetaller. När perifera neuropatier orsakas av toxiner är förloppet ofta akut (Azhary *et al.*, 2010). Toxinbildande mögelsvampar och bakterier kan växa i fuktskadade byggnader. Endotoxiner, mykotoxiner och lättflyktiga kolväten överförs till damm och luft i byggnaden. Mögelsvamparna och mykotoxinerna kan vara skadliga för flertalet organsystem och en studie av Campbell *et al.*, (2003) visar att mögel och mykotoxiner även kan vara neurotoxiskt för både människor och djur. Viktiga neurotoxiska mykotoxiner är bland annat alkaloider, trichotecener och fumonisiner. Både centrala och perifera nervsystemet påverkas. Polyneuropati kan uppstå då autoantikroppar bildas mot antigen på perifera nerver så att en immunologisk reaktion sker. Överdriven aktivitet bland B- och T-lymfocyter indikerar att en infektion orsakad av toxinerna initialt kan ha gett upphov till antikropparna (Campbell *et al.*, 2003).

Miljögifter är exempel på andra toxiner som verkar kunna ge nervskador. I en studie av Hughes *et al.*, (2004) undersöks etiologier till kronisk idiopatisk axonal polyneurpati (engelska: chronic idiopathic axonal polyneuropathy – CIAP), en perifer nervsjukdom som utvecklas under cirka fyra-fem år hos äldre människor. Både sensoriska och motoriska nervfibrer påverkas. Den axonala degenerationen vid CIAP associeras med exponering av insekticider, organiska lösningsmedel och bly (Hughes *et al.*, 2004).

Paraneoplastiska neuropatier förekommer framförallt vid karcinom i lungan eller tarmen hos människor enligt artikeln av Braund *et al.*, (1987). Mindre än 2% av cancerpatienterna får paraneoplastiska neuropatier (Braund *et al.*, 1987).

En immunmedierad etiologi till perifer neuropati är Guillain-Barrés syndrom (GBS). GBS är en autoimmun sjukdom som i regel uppstår till följd av en infektion av influensa eller gastroenterit. Vanliga agens är bakterier som *Campylobacter jejuni* eller *Mycoplasma pneumoniae*. Virus som Epstein-Barr-virus kan även predisponera för GBS (Korinthenberg & Monting, 1996). Symptomen är förlamning och nedsatta reflexer. GBS kan delas in i demyeliniserande och axonal. Den demyeliniserande varianten är inflammatorisk. Den axonala formen påverkar axonen i motorneuron. Båda formerna är akuta (Asahina *et al.*, 2002). Antikroppar av typen IgM och IgG bildas (Yuki *et al.*) mot gangliosider som är en viktig lipid i nerver (Sjaastad *et al.*, 2010). De gangliosider som finns i perifera nerver skiljer sig från de i CNS och därför påverkas endast perifera nerver vid GBS (Yuki *et al.*). ACP hos hund liknar GBS hos människa (Cuddon, 2002).

Systemisk lupus erythematosus, SLE, är en annan immunmedierad neuropati (Mawrin *et al.*, 2003). Mekanismen beskrivs i avsnittet ”Förvärvad perifer neuropati hos hund”.

Autoimmun perifer neuropati hos människa

Vid autoimmuna neuropatier attackerar kroppens antikroppar gangliosider i nervcellerna vilket ger degeneration av axonen eller myelinskidorna (Alaedini *et al.*, 2003). En autoimmun nervsjukdom är ”kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati” (engelska: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) och då binder anti-tubulin-autoantikroppar av typen IgM till beta-tubulin så att cellskelettet förstörs. Det ger polyneuropati och svaghet i musklerna (Connolly & Pestronk, 1997).

DISKUSSION

Under litteraturstudien påträffades fem artiklar om AEP. Anledningen till att forskningsunderlaget är begränsat kan bero på att sjukdomen är relativt ny och att AEP endast förekommer i Skandinavien och Finland (Gröndahl *et al.*, 2012). Symptom och patologiska förändringar är likväl beskrivna och definierade.

Överkotning har setts hos japanska hästar men eftersom symptom och patologiska fynd skiljer sig från AEP (Gröndahl *et al.*, 2012; Furuoka *et al.*, 1998) verkar sjukdomen vara begränsad till nordnorden.

Att sjukdomen endast förekommer i Skandinavien och Finland skulle kunna bero på att det eller de agens som orsakar AEP inte förekommer i andra världsdelar. Forskning som riktar in sig på vilka mikrober eller toxiner som förekommer i det nordiska klimatet skulle kunna bidra till svaret om etiologin till sjukdomen. Till exempel har fler utbrott rapporterats i Norge än i Sverige och det skulle kunna bero på att detta eller dessa agens är mer vanligt förekommande i Norges miljö och foderproduktion.

En del av patogenesen vid AEP påminner om australiensisk tuppspatt hos hästar. Likheter är att perifera nervskador verkar vara grunden till sjukdomen, att bakbenen drabbas och att symptomen är symmetriska. Andra exempel på likheter är att toxiner i fodret verkar kunna upphov till australiensisk tuppspatt – som misstänks komma från växter på betet - och att de sjuka hästarna kan tillfriskna. Skillnader från AEP är att symptomen är överböjning av bakbenen istället för förlamning, att axonen främst drabbas och att även nerver i svalget kan påverkas (MacKay, 2008). Ett annat exempel på en nervsjukdom som kan orsakas av toxiner i fodret är botulism. En likhet med AEP är sambandet med inplastat foder. Vid botulism har jordbakterier kontaminerat fodret. Toxinet påverkar i det fallet synapserna och ger inte degeneration av nerver (Jahn *et al.*, 2008) som vid AEP. Det är möjligt att AEP beror på kontamination av jordbakterier eller andra omgivningsbakterier som växer till i felbehandlad inplastat foder eller i hö av låg mikrobiell kvalitet på liknande sätt som *C. botulinum*.

Gräsbetessjuka är ytterligare en nervsjukdom som tros vara foderrelaterad, närmare bestämt betesrelaterad. Likt AEP är etiologin oklar och hästarna har endast insjuknat gång under livet. Dock är AEP och gräsbetessjuka ovanliga sjukdomar så sannolikheten att en häst insjuknar flera gånger är liten. Därför är det inte fastslaget att hästarna inte kan insjukna på nytt. Gräsbetessjuka skiljer sig från AEP genom att främst ENS drabbas samt att en koppling till ras kan finnas, som

Wylie *et al.*, (2014) beskriver. Toxin från *C. botulinum* har misstänkts kunna ge EGS (Wylie *et al.*, 2014). Det är känt att toxin från *C. botulinum* kan ge förhindrad neurotransmission (Zachary & McGavin, 2012) men vidare studier behövs för att utreda om bakterien kan ge upphov till neurodegeneration.

Degeneration av hästars motorneuron, EMND, ger liknande symptom som vid AEP men skiljer då oftast endast en häst drabbas i ett stall och överlevande hästar får bestående men (Cummings *et al.*, 1993). Sjukdomen misstänks kunna bero på näringsbrist (Zachary & McGavin, 2012). Vid AEP har inte näringsbrist indikerats som en trolig etiologi.

Vid struppipning påverkas axonen och myelinskidorna. RLN drabbar endast nerverna vid larynx och det kan vara en mono- eller polyneuropati. Sjukdomen verkar kunna vara genetiskt betingad eller bero på trauma (Hahn *et al.*, 2008a), vilket skiljer sig från AEP.

Hundens perifera neuropatier påminner mer eller mindre om AEP. Förloppet vid akut polyradikuloneurit är snabbare än vid AEP. Dessutom verkar sjukdomen kunna predisponeras av systemiska infektioner (Cuddon, 2002) och vid AEP finns ingen infektionsbild (Gröndahl *et al.*, 2012). *Neospora caninum* hos hundar liknar AEP med avseende på den förlorad bakkensfunktionen och påverkan av perifera nerver (Cuddon, 2002). Dock består nervlesionerna av cystor hos både hästar och hundar (Cuddon, 2002; Dubey, 1999) vilket skiljer sig från AEP.

Systemisk lupus erythematosus, som förekommer hos hundar och människor, samt Guillain-Barrés syndrom ger immunmedierade neuropatier. SLE ger ischemiska skador på nerver (Mawrin *et al.*, 2003) vilket inte påminner om förloppet vid AEP. Dessutom påverkas flera organ av immunkomplexen vid SLE och det sker inte vid AEP. GBS påminner om AEP då en av varianterna är demyeliniserande. GBS föregås av infektioner (Asahina *et al.*, 2002) och möjligtvis kan infiltration av lymfocyter i bindvävshinnan runt nervfibrerna som ses histopatologiskt hos hästar med AEP (Hahn *et al.*, 2008b) orsakas av en liknande infektion. Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati, CIDP, är en autoimmun sjukdom som påminner om AEP beträffande den progressiva demyeliniseringen (Connolly & Pestronk, 1997). Forskning krävs för att utreda om den inflammatoriska processen vid AEP är primärt autoimmun eller om det finns en annan etiologi till inflammationen.

Endokrina sjukdomar som diabetes mellitus och hypothyroidism är inte troliga etiologier till AEP, eftersom dessa sjukdomar inte nämns i samband med AEP i någon studie. Till exempel ger diabetes mellitus hyperglykemi, glukosuri med mera och hypothyroidism bland annat ger viktökning. Hypothyroidism ger dock bland annat demyelinisering och svaghet i de bakre extremiteterna men patogenesen är i stora delar okänd (Cuddon, 2002), och båda dessa aspekter påminner om AEP.

Neoplastiska och paraneoplastiska neuropatier är inte troliga orsaker till AEP eftersom rapporter om tumörer vid AEP inte har noterats under litteraturstudien.

Sjukdomsbilden vid den perifera neuropatin ”Distal denerverande nervsjukdom” hos hundar är varierande. Svaghet på grund av bland annat demyelinisering av distala nerver, ett långsamt förlopp och att djuren kan tillfriskna (Griffiths & Duncan, 1979) påminner om AEP. En skillnad är dock att en högre andel, ca 30%, av djuren dör vid AEP (Gröndahl *et al.*, 2012). Mer forskning krävs för att utreda båda sjukdomarna.

Att mykotoxiner som alkaloider, trichotecener och fumonisiner kan ge polyneuropati och immunologiska reaktioner (Campbell *et al.*, 2003) stärker hypotesen att en toxisk etiologi kan ge AEP (Gröndahl *et al.*, 2012). Lymfocyter som påträffades i bindväven runt nervfibrerna vid den histopatologiska undersökningen av en häst med AEP kan ha berott på en immunologisk reaktion som orsakats av toxin i fodret. Det kan även vara kopplat till autoimmunitet, som tidigare nämnts (Hahn *et al.*, 2008b). Även om systemisk infektion inte ses vid AEP kan sjukdomen bero på infektion av toxinbildande mikroorganismer (Gröndahl *et al.*, 2012) som är begränsade till de drabbade nerverna. Då kan den immunologiska responsen berott på infektionen och inte autoimmun reaktion.

Miljögifter som insekticider, organiska lösningsmedel och bly verkar kunna orsaka gradvis axonal degeneration och polyneuropati vid CIDP (Hughes *et al.*, 2004) och förutom att demyelinisering är den mest förekommande skadan vid AEP (Hahn *et al.*, 2008b) istället för axonopati, liknar sjukdomarna varandra. En möjlighet kan vara att miljögifter till exempel kontaminerar hästars foder eller miljö och på så sätt ger upphov till degenerationen av nerverna vid AEP. Förekomsten av miljögifter vid fall av AEP borde därför utredas.

Vid undersökning av hö som hästar med AEP fodrats med upptäcktes mögel och toxinbildande svampar (Hanche-Olsen *et al.*, 2008) och det stärker hypotesen om en toxisk etiologi ytterligare. Eftersom etiologin till AEP är okänd kan inte inkubationstiden fastställas och det agens som orsakar sjukdomen kan ha funnits i foder som hästarna ätit en tid innan de insjuknade. Därför skulle det vara fördelaktigt att provta flera foderpartier från sista tiden innan sjukdomsutbrott av AEP. Det försvåras av att hästarna kan ha ätit upp fodret.

I de flesta fall har dock hästar som insjuknat med AEP fodrats med inplastat foder och inte med hö (Hanche-Olsen *et al.*, 2008). Om toxiner från hö gett AEP borde dessa toxiner även funnits i det inplastade fodret. Både skillnader och likheter mellan miljön i hö och inplastat foder bör därför utredas. Om mikrober hittas som kan tillväxa i båda fodertyperna, om än vid särskilda förhållanden, finns en sannolikhet att de har betydelse för AEP.

Slutsats

Sjukdomen AEP är definierad vad gäller symptom, epidemiologi och patologiska förändringar. AEP är främst jämförbar med immunologiska och foderrelaterade sjukdomar, vilka kan vara korrelerade. Sjukdomar kopplade till toxin från *C. botulinum*, mykotoxiner eller miljögifter kan vara väsentliga. Generellt verkar det finnas ett behov av mer forskning på flera perifera neuropatier och förståelse för mekanismerna bakom en sorts neuropati skulle möjligen kunna ge ökad förståelse för likartade neuropatier. Patogenesen vid AEP borde utredas genom till

exempel utvidgade undersökningar av foder samt miljö vid sjukdomsutbrott. Forskning om mikrobiella förhållanden eller miljögifter i hö och inplastat foder skulle kunna ge ledtrådar till etiologin bakom AEP. Teorin om en toxisk etiologi från fodret verkar trolig men fler studier krävs. Undersökningar av olika toxiners verkan på nerver och den immunologiska responsen behövs för att få en klarare bild av patogenesen.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Alaedini, A., Sander, H.W., Hays, A.P. & Latov, N. (2003). Antiganglioside Antibodies in Multifocal Acquired Sensory and Motor Neuropathy. *Arch Neurology* 60(1), 42-46.
- Asahina, M., Kuwabara, S., Suzuki, A. & Hattori, I. (2002). Autonomic function in demyelinating and axonal subtypes of Guillain-Barre syndrome. *Acta Neurologica Scandinavica* 105(1), 44-50.
- Azhary, H., Farooq, M.U., Bhanushali, M., Majid, A. & Kassab, M.Y. (2010). Peripheral Neuropathy: Differential Diagnosis and Management. *American Family Physician* 81(7), 887-892.
- Braund, K.G., McGuire, J.A., Amling, K.A. & Henderson, R.A. (1987). PERIPHERAL NEUROPATHY ASSOCIATED WITH MALIGNANT NEOPLASMS IN DOGS. *Veterinary Pathology* 24(1), 16-21.
- Campbell, A.W., Thrasher, J.D., Madison, R.A., Vojdani, A., Gray, M.R. & Johnson, A. (2003). Neural autoantibodies and neurophysiologic abnormalities in patients exposed to molds in water-damaged buildings. *Archives of Environmental Health* 58(8), 464-474.
- Cheng, H.L.T., Callaghan, B., Dauch, J.R. & Feldman, E.L. (2011). Cytoskeleton, Axonal Transport, and the Mechanisms of Axonal Neuropathy. In: Nixon, R.A., et al. (Eds.) *Cytoskeleton of the Nervous System*. pp. 657-678. New York: Springer. (Advances in Neurobiology; 3). ISBN 978-1-4419-6786-2.
- Choi, E., Shin, I., Youn, H. & Lee, C. (2004). Development of canine systemic lupus erythematosus model. *Journal of Veterinary Medicine Series a-Physiology Pathology Clinical Medicine* 51(7-8), 375-383.
- Connolly, A.M. & Pestronk, A. (1997). Anti-tubulin autoantibodies in acquired demyelinating polyneuropathies. *Journal of Infectious Diseases* 176, S157-S159.
- Cuddon, P., Lin, D.-S., Bowman, D.D., Lindsay, D.S., Miller, T.K., Duncan, I.D., DeLahunta, A., Cummings, J., Suter, M., Cooper, B., King, J.M. & Dubey, J.P. (1992). *Neospora caninum* Infection in English Springer Spaniel Littermates.
- Cuddon, P.A. (2002). Acquired canine peripheral neuropathies. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice Volume* 32(1), 207-249.
- Cummings, J.F., Delahunta, A., Summers, B.A., Mohammed, H.O., Divers, T.J., Valentine, B.A. & Trembickigraves, K. (1993). EOSINOPHILIC CYTOPLASMIC INCLUSIONS IN SPORADIC EQUINE MOTOR-NEURON DISEASE - AN ELECTRON-MICROSCOPIC STUDY. *Acta Neuropathologica* 85(3), 291-297.
- Dubey, J.P. (1999). Recent advances in *Neospora* and neosporosis. *Veterinary Parasitology* 84(3-4), 349-367.
- England, J.D., Gronseth, G.S., Franklin, G., Miller, R.G., Asbury, A.K., Carter, G.T., Cohen, J.A., Fisher, M.A., Howard, J.F., Kinsella, L.J., Latov, N., Lewis, R.A., Low, P.A. & Sumner, A.J. (2005). Distal symmetrical polyneuropathy: Definition for clinical research. *Muscle & Nerve* 31(1), 113-123.
- Furuoka, H., Okamoto, R., Kitayama, S., Asou, S., Matsui, T. & Miyahara, K. (1998). Idiopathic peripheral neuropathy in the horse with knuckling: muscle and nerve lesions in additional cases. *Acta Neuropathologica* 96(4), 431-437.
- Griffiths, I.R. & Duncan, I. (1979). DISTAL DENERVATING DISEASE - DEGENERATIVE NEUROPATHY OF THE DISTAL MOTOR AXON IN DOGS. *Journal of Small Animal Practice* 20(10), 579-592.
- Gröndahl, G., Hanche-Olsen, S., Brojer, J., Ihler, C.F., Jaderlund, K.H. & Egenvall, A. (2012). Acquired equine polyneuropathy in Norway and Sweden: A clinical and epidemiological study. *Equine Veterinary Journal* 44, 36-44.

- Hahn, C.N., Matiasek, K., Dixon, P.M., Molony, V., Rodenacker, K. & Mayhew, I.G. (2008a). Histological and ultrastructural evidence that recurrent laryngeal neuropathy is a bilateral mononeuropathy limited to recurrent laryngeal nerves. *Equine Veterinary Journal* 40(7), 666-672.
- Hahn, C.N., Matiasek, K., Syrja, P., Jokinen, T.S., Macintyre, N. & Tulamo, R.M. (2008b). Polyneuropathy of Finnish horses characterised by inflammatory demyelination and intracisternal Schwann cell inclusions. *Equine Veterinary Journal* 40(3), 231-236.
- Hanche-Olsen, S., Teige, J., Skaar, I. & Ihler, C.F. (2008). Polyneuropathy associated with forage sources in Norwegian horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22(1), 178-184.
- Hilbe, M., Guscetti, F., Wunderlin, S. & Ehrensperger, F. (2005). Synaptophysin: an immunohistochemical marker for animal dysautonomias. *Journal of Comparative Pathology* 132(2-3), 223-227.
- Holt, N., Murray, M., Cuddon, P.A. & Lappin, M.R. (2011). Seroprevalence of Various Infectious Agents in Dogs with Suspected Acute Canine Polyradiculoneuritis.
- Hughes, R.A.C., Umapathi, T., Gray, I.A., Gregson, N.A., Noori, M., Pannala, A.S., Proteggente, A. & Swan, A.V. (2004). A controlled investigation of the cause of chronic idiopathic axonal polyneuropathy. *Brain* 127, 1723-1730.
- Huntington, P.J., Jeffcott, L.B., Friend, S.C.E., Luff, A.R., Finkelstein, D.I. & Flynn, R.J. (1989). Australian String halt - epidemiological, clinical and neurological investigations. *Equine Veterinary Journal* 21(4), 266-273.
- Jahn, P., Ludvikova, E., Chmelar, D. & Kalova, L. (2008). Botulism in horses: a case report. *Veterinarni Medicina* 53(12), 680-684.
- Korinthenberg, R. & Monting, J.S. (1996). Natural history and treatment effects in Guillain-Barre syndrome: A multicentre study. *Archives of Disease in Childhood* 74(4), 281-287.
- MacKay, R.J. (2008). Stringhalt, Shivers, and Other Hard-to-Classify Movement Disorders. In: *Canadian Medical Association*.
- Mawrin, C., Brunn, A., Rocken, C. & Schroder, J.M. (2003). Peripheral neuropathy in systemic lupus erythematosus: pathomorphological features and distribution pattern of matrix metalloproteinases. *Acta Neuropathologica* 105(4), 365-372.
- Morgan, M.J., Vite, C.H., Radhakrishnan, A. & Hess, R.S. (2008). Clinical peripheral neuropathy associated with diabetes mellitus in 3 dogs. *Canadian Veterinary Journal-Revue Veterinaire Canadienne* 49(6), 583-586.
- Pirie, R.S., Jago, R.C. & Hudson, N.P.H. (2014). Equine grass sickness. *Equine Veterinary Journal* 46(5), 545-553.
- Rasmussen, K. & Jensen, A.L. (1996). Some epidemiologic features of canine neosporosis in Denmark. *Veterinary Parasitology* 62(3-4), 345-349.
- Sjaastad, Ø.V., Sand, O. & Hove, K. (2010). *Physiology of Domestic Animals*. Second edition. ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Tsuboi, M., Uchida, K., Ide, T., Ogawa, M., Inagaki, T., Tamura, S., Saito, M., Chambers, J.K. & Nakayama, H. (2013). Pathological Features of Polyneuropathy in Three Dogs. *Journal of Veterinary Medical Science* 75(3), 327-335.
- Wolff, C., Egenvall, A., Hanche-Olsen, S. & Grondahl, G. (2014). Spatial and temporal distribution of incidence of acquired equine polyneuropathy in Norway and Sweden, 1995-2012. *Bmc Veterinary Research* 10, 10.
- Wylie, C.E., Shaw, D.J., Fordyce, F.M., Lilly, A. & McGorum, B.C. (2014). Equine grass sickness in Scotland: A case-control study of signalment- and meteorology-related risk factors. *Equine Veterinary Journal* 46(1), 64-71.

Yuki, N., Wim Ang, C., Koga, M., Jacobs, B.C., Van Doorn, P.A., Hirata, K. & Van Der Meché, F.G.A. Clinical features and response to treatment in Guillain-Barré syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside.

Zachary, J.F. & McGavin, D.M. (2012). Pathologic Basis of Veterinary Disease. Fifth edition. ed: Penny Rudolph.