

Temporär eosinofili i lungsköljprov hos häst

Torunn Mehammer

**Handledare: John Pringle
Inst. För Kliniska Vetenskaper, hästmedicin, SLU
Biträdande handledare: Miia Riihimäki
Inst. för Kliniska Vetenskaper, hästmedicin, SLU**

Innehållsförteckning	3
Inledning	4
English summary	5
Material och metod	6
Resultat	8
Diskussion	13
Referenser	17

Inledning

Detta examensarbete är en del av en pilotstudie vid Institutionen för Kliniska Vetenskaper, hästmedicin, SLU, i samarbete med Arbets- & miljömedicin, Akademiska Sjukhuset. Syftet med studien var att utvärdera vilken exponeringsrisk inhalerade partiklar utgör för människor som arbetar och hästar som vistas i konventionell stallmiljö. I pilotstudien ansvarar Arbets- & miljömedicin för undersökning av människor samt inomhusmiljön i stallet, medan SLU står för undersökning av hästarna.

Man hoppas att denna pilotstudie skal leda till ett större samarbetsprojekt där exponeringens samband med sjukdom kartläggs.

Det finnes i dag 250-300 000 hästar i Sverige, och en halv million svenskar rider i på ridskola eller har egen häst. Det är därför viktigt att stallmiljön är av god kvalitet för att förhindra uppkomst av sjukdomar.

Hästar som lever i en konventionell stallmiljö är exponerade för höga nivåer av organiskt damm innehållande komponenter som kan inducera inflammation i luftvägarna, och sambandet mellan stallmiljö och luftvägsproblem hos häst beskrevs av Markham redan i 1656 (17).

I dag är inflammatoriska luftvägssjukdomar hos häst en av de vanligaste orsakerna till nedsatt prestation och långvariga hostproblem hos i alla länder där hästarna lever huvudsakligen i stallmiljö. Detta medför arbetsintolerans och nedsatt prestation.

Tidigare studier har visat att även friska hästar får ökade halter inflammatoriska celler i respirationsorganen vid uppstallning i konventionell stallmiljö (10). Få studier är gjorda för att jämföra stallmiljöns påverkan på både häst och människor.

I denna pilotstudie följs människor och hästar i samma miljö under olika årstider. Detta för att se eventuella variationer under året, och hur dessa påverkar hästar och människor som vistas i stallmiljön. Under denna forskning upptäckte vi oförväntade och viktig förändringar i lungsköljprov vid undersökning i september. Dessa förändringar utredas djupare i denna skrivelse.

Detta arbete är begränsat till att omfatta lungsköljprov, samt resultaten av dessa vid olika årstider och partikelhalter. Lungsköljproverna ger ett intryck av vilka cellulära reaktioner som förekommer i organet, såvida dessa är diffust utspritt i hela organet, och är ett bra sätt att diagnosticera pågående inflammatoriska processer. Lungsköljprov är gjorda på undersökta hästar i februari 2004 då dom var installerade i konventionell stallmiljö, i september 2004 efter sommarbete och i november 2004. Övriga resultat från pilotstudien kommer att redovisas i senare skede.

English Summary

This work reveals the results of BAL performed on horses included in a larger study that assessed the relationship of amount and type of inhaled particles in equine stable air on indices of respiratory inflammation in horses and people. During this study an unanticipated and marked elevation in lung eosinophils was detected in a number of the horses. The possible significance and cause of this pulmonary eosinophilia was investigated further, and is the main focus of the work presented.

Material och metod

Hästar

I försöket ingick 12 varmblodiga travare, medelålder 4,25 år och medelvikt 468 kilo. Av dessa var en hingst, tre vallackar och åtta ston. Detta projekt är utfört i en stor travanläggning där ett flertal hästar har haft problem med ”inflammatory airway disease” (IAD). 6 hästar med anamnes av IAD (häst 1-6) samt 6 friska kontrollhästar (häst 7-12) undersöktes i februari 2004 med avseende på allmän hälsa och luftvägar. Vid denna tidpunkt var hästarna i träning/löpkondition enligt ägare.

Stallmiljö

Hästarna utfodrades med ensilage som grovfoder och halm användes som strömaterial i boxarna. I pilotstudien ansvarar Arbets- & miljömedicin för undersökning av stallpersonalen samt inomhusmiljön i stallet, medan SLU står för undersökning av hästarna. Miljöundersökningar utfördes parallellt med undersökningarna av hästarna i slutet av januari och september 2004. Då utfördes även undersökningar av stallpersonalen som arbetade i stallet vid undersökningstillfällena. Hästarnas utfodring vid dom olika undersökningstillfällena var lika och även samma strömaterial användes, medan årstidsvariationer i temperatur och luftfuktighet mm förekom.

Avmaskningsrutiner

Hästarna som ingick i försöket var senast avmaskade i januari och maj 2004 med ivermectin¹.

Undersökning av hästarna

Undersökning av hästarna har utförts vid hästkliniken SLU med tidspunkt början av februari och september 2004. Vissa hästar (se nedanför) hade en till undersökningen november 2004. Vid undersökningstillfället togs anamnes, klinisk undersökning utfördes samt speciell undersökning av respirationsorgan gjordes.

Blodprov

Venöst blodprov togs från vena jugularis och arteriellt blodprov togs från arteria faciei. Venöst blodprov analyserades för fibrinogen, röd- och vit blodbild, totalprotein och albuminhalt i serum samt hemoglobin. Arteriellt blod analyserades för PO₂, arteriell syresättning och pH.

Undersökning av respirationsorgan inklusive endoskopi

Undersökning av respirationsorganen omfattade lungauskultation i vila med hjälp av stetoskop, därefter auskultation av lungor med hjälp av ”re-breathing” bag. Under undersökning med re-breathing bag andas hästen flera andetag i en plastpåse för att stimuleras till djupare andetag. Endoskopiundersökning av luftvägar utfördes på stående, sederad och bromsad häst (Figur 1). Hästarna sederades intravenöst med detomidinⁱⁱ (0,001 µg/kg) och butorphanolⁱⁱⁱ (15 µg/kg). Luftsäckarna undersöktes och eventuella förändringar i slemhinnorna, förekomst av sekret i luftvägarna samt eventuell överkänslighetsgrad i luftvägarna vid själva undersökningen noterades.

Biopsier

I samband med endoskoperingen togs också endobronkiella biopsier vid bestämda bifurkationer. Totalt togs upp till sex biopsier från fem olika bifurkationer. Bifurkationerna där biopsierna togs lokalbedövades med 5-10ml 2 % lidokain, och biopsierna var från 1-2mm i diameter.

BAL

På varannan häst togs lungsköljprov/BAL från höger lunga och biopsierna från vänster lunga, på varannan häst togs proverna tvärtemot. Vid lungsköljprov användes 37° C 0.9% koksaltlösning som sköljvätska. Via endoskop sprutades 100 ml koksaltlösning tre gånger i lungan, och koksaltet sögs upp med hjälp av spruta omedelbart efter varje 100 ml. Samma undersökning upprepades på samma hästar i september 2004, då hästarna stod i samma miljö fast under annan årstid. Vid detta tillfälle kunde tyvärr ena hästen i kontrollgruppen ej närvara då denna tävlade samma dag.

Lungbiopsi

Resultaten av undersökningen i september ledde till ytterligare en undersökning av tre hästar med onormala BAL-värden i november 2004. Vid denna undersökning utfördes återigen samtliga undersökningar enligt ovan samt lungbiopsi enligt F.G.R. Taylor & M.H. Hillyer (13) (alla 3 hästar? J).

Träckprov

Vid undersökningstillfället i november togs träckprov för undersökning av parasit förekomst. Individuella prov togs från dom tre hästarna som var närvarande vid undersökningen, medan samlingsprov togs från övriga hästar i försöket. Totalt togs tre samlingsprov, och i varje samlingsprov ingick avföring från tre hästar.

Lungröntgen

Lungröntgen utfördes på två av hästarna vid undersökningstillfället i november.

Statistik

Descriptiv statistiskt var utford på provsvar från BAL vid dom olika undersökningstillfällen med jämförelse mellan olika provtagningstillfällen samt kontrollgrupp och gruppen med tidigare luftvägsbekymmer.

Eftersom detta bara är en del av en större studie kommer resultat av övriga undersökningar att redovisas senare. Detta arbete kommer bara att omhandla resultaten av BAL och fokuserar på förklaring av oväntade fynd september 2004.



Figure 1: Endoscopy of horse

Resultat

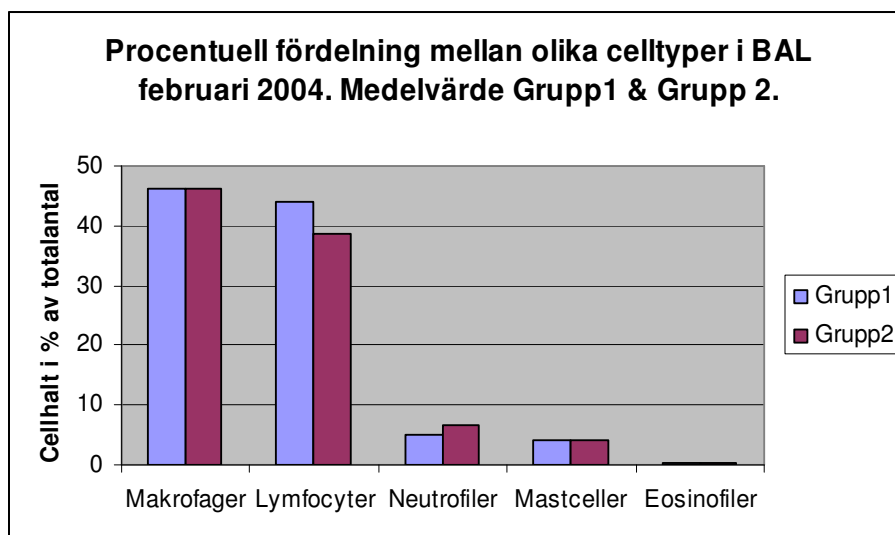
BAL

Normalvärden av BAL cytologi sattes enligt en Workshop Report från Michigan State University (10).

Tabell 1: Normalvärden vid bedömning av cellhalter i BAL enligt Workshop Report vid Michigan State University; Inflammatory airway disease: defining the Syndrome. Conclusions of the Havemeyer Workshop.

Celltyp	Procent av total cellhalt
Makrofager	60
Lymfocyter	35
Neutrofiler	<5
Mastceller	<2
Eosinofiler	<1

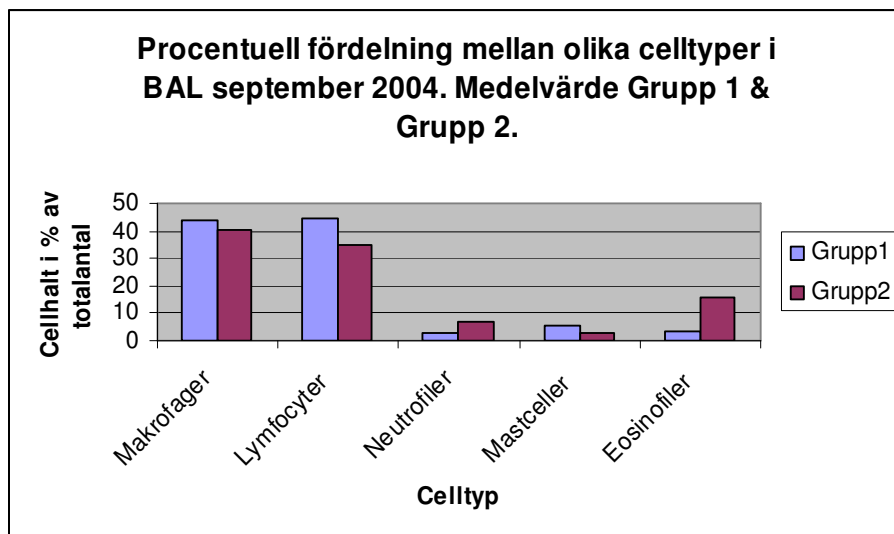
Vid undersökningstillfället i februari var dom flesta värden normala, och det var liten skillnad mellan kontrollgrupp (grupp1) och hästarna som tidigare visat symptom på luftvägssjukdom (grupp 2) (figur 2). Däremot låg hästarna generellt något högt i lymfocyter, jämfört med normalvärde enligt ovan. Detta beror troligtvis på att normalvärdet är angivet i procent, och eftersom hästarna hade låga värden av andra inflammatoriska celler (neutrofiler, mastceller och eosinofiler) blir den procentuella andelen av till ex lymfocyter något högre.



Figur 2: Procentuell fördelning mellan olika celltyper, baserat på gruppernas medelvärde och total cellhalt i BAL.

Häst 10 i grupp 2 visade vid denna undersökning tecken på infektion i övre luftvägar. Vid endoskopering såg man måttlig mängd slem i luftvägarna, och hästen allmän behandlades med penicillin i 10 dagar. Analys av BAL visade dock normala värden på denna häst.

Vid undersökningstillfället i september hittades en markant förhöjning av eosinofiler i ett antal prover (Figur 3). Förhöjningen var mest framträdande i grupp 2, dock inte signifikant i jämförelse med grupp 1. Vid undersökningstillfället i februari var medelvärdet i denna grupp 0,17 medan den i september var 15,6 % eosinofiler. Även i kontrollgruppen syntes högre halter eosinofiler (från 0,3 % till 5,3 %). Denna häst (häst 9, grupp 2) deltog inte vid denna undersökning.



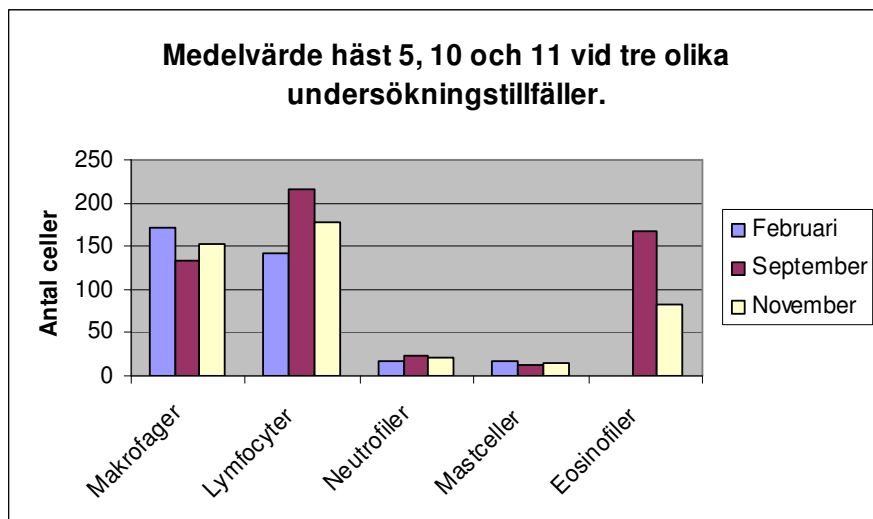
Figur 3: Procentuell fördelning mellan olika celltyper, baserat på gruppernas medelvärde och total cellhalt i BAL.

Totalt visade 6 hästar förhöjda eosinofil värden i september 2004. När lungsköljproverna utfördes registrerades också att två av dessa prover var missfärgade (bruna och grumliga) (Figur 4).



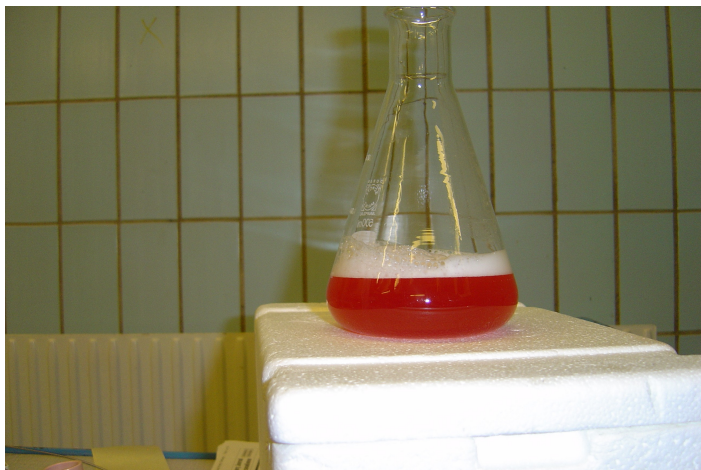
Figur 4. Exempel av missfärgade lungsköljproverna (t.v.) under september undersökningen.

Häst 5, 10 och 11 hade högsta eosinofil värdena vid undersökningen i september. Vid kontakt med djurägare i oktober framkom det att dessa hästar var satt ur träning, då dom verkade hängiga och inte svarade som förväntat på träningen. Inga specifika symptom var registrerade utöver detta, ej heller symptom från luftvägar. Dessa hästar togs in till ny undersökning i november.



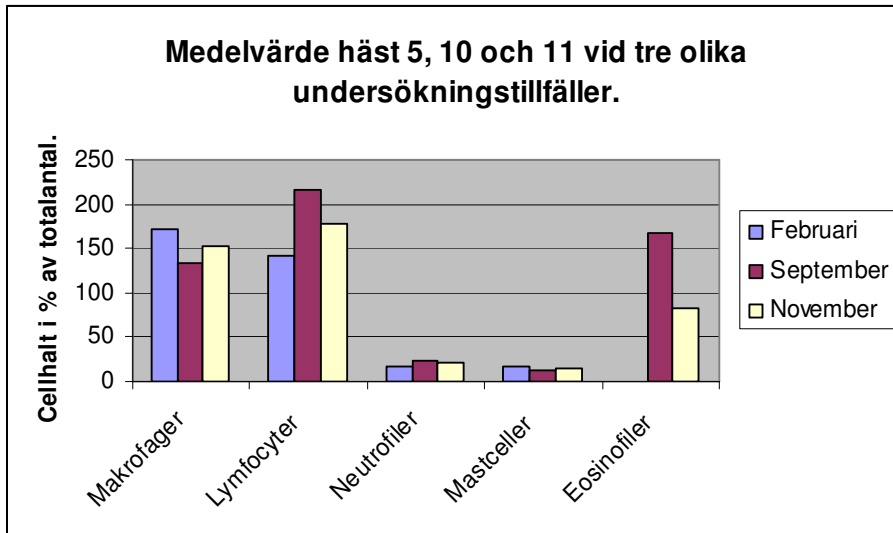
Figur 5: Resultat av BAL på individnivå vid undersökningstillfället i november. Baserat på procent av totalantal celler.

Vid undersökningen i november var samtliga prover normala vid avseende eosinofilhalt (Figur 5). Två av proverna var dock missfärgade (röda) (Figure 6) .



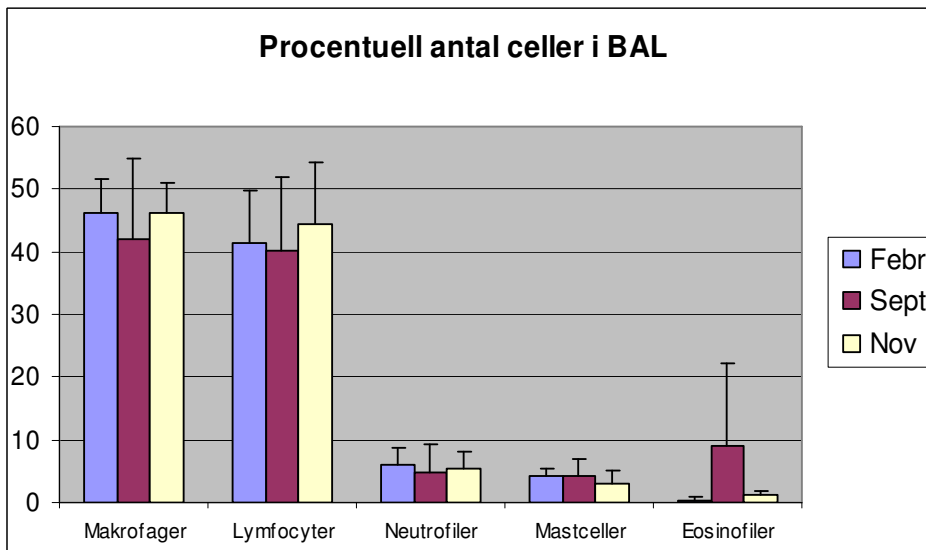
Figur 6: Rödfärgade BAL under november undersökningstillfälle.

Sammanställer man resultaten av dessa tre hästar vid dom olika undersökningstillfällena kan man klart se att dom hade en höjning av eosinofiler i september, medan dom vid undersökningstillfällena i februari och november var normala i detta avseende.



Figur 7: Samanställning av resultat från medelvärde av häst 5, 10 och 11 baserat på medelvärde i procent av totalantal celler.

Jämför man medelvärde samtliga hästar vid undersökningstillfällena i februari och september, hittar man en signifikant höjning i eosinofilhalt i september. Eftersom bara tre hästar deltog vid undersökningstillfället i november är ingen signifikans räknat på dessa värden (Figur 7).



Figur 8: Medelvärde samtliga hästar vid dom tre undersökningstillfällena. Den höga eosinofilhalten vid undersökningstillfället i september är signifikant i jämförelse med värden från undersökningen i februari.

Också totalantal celler varierade vid dom olika undersökningstillfällena. I februari var totalantalets medelvärde samtliga hästar 256, i september 374 och i november 42 (Figur 8).

Träckprovundersökning

Resultaten från träckprovundersökningen, som visas i Tabell 2 antyder att stallet har en fungerande betes- och avmaskningsrutin som dock bör kunna förbättras. Hästarna som ingick i försöket var senast avmaskade januari och maj 2004 med ivermectin. Träckproverna analyserades vid Statens Veterinärmedicinska Anstalt, Uppsala, och analyserades enligt Baermann samt vid flotation baserat på 30 gram träck.

Tabell 2: Resultat av träckprovundersökning samtliga hästar enligt Baerman, samt flotation baserat på 30 gram träck.

Hästar	Lungmask	Strongylider	Bandmask	Spolmask
Samplingsprov 1	Ingen förekomst	Ägg, sparsam mängd	Ej förekommande	Ej förekommande
Samplingsprov 2	Ingen förekomst	Ägg, måttlig mängd	Ägg påvisade	Ägg, sparsam mängd
Samplingsprov 3	Ingen förekomst	Ägg, måttlig mängd	Ägg påvisade	Ägg, sparsam mängd
Häst 5	Ingen förekomst	Ägg, måttlig mängd	Ej förekommande	Ej förekommande
Häst 10	Ingen förekomst	Ägg, sparsam mängd	Ej förekommande	Ej förekommande
Häst 11	Ingen förekomst	Ägg, måttlig mängd	Ägg påvisade	Ej förekommande

Diskussion

Vid undersökningstillfället i september hade 6 av hästarna förhöjda halter eosinofiler i BAL. Trots detta visade ingen av hästarna tecken på respiratorisk sjukdom. Detta var mycket oväntat, eftersom stallmiljön skulle vara idealisk i september månad. Betydelsen av eosinofili i BAL är oklar. Vi bestämde oss därför för att undersöka vidare, och koncentrerade oss på att utreda orsaker. Tre av hästarna med höga eosinofilhalter i BAL undersöktes också i november, och vid detta tillfälle var eosinofilhalterna normala.

Eosinofiler hittas normalt inte i friska luftvägar, och en förekomst av dessa indikerar att en cellulär respons förekommer i organet (1). Få studier beskriver eosinofili i BAL hos häst.

Höga eosinofilhalter i BAL hos människor är en del av sjukdomsbilden vid eosinofil pneumoni. Eosinofil pneumoni är benämningen på en heterogen grupp av lungsjukdomar vilka karakteriseras av ökad andel eosinofila granulocyter i bronkalveolär vävnad och/eller perifert blod. Mycket av etiologin och patogenesen bakom eosinofil pneumoni hos människor är oklar (1).

Eosinofiler kan frigöra prekursorer och mediatorer i den humana lungan som sätter igång många av dom patologiska förändringar som förekommer, inte bara vid astma men även vid akuta och kroniska interstitiella lungsjukdomar (1).

Hos människor finns i dag goda bevis för att eosinofiler spelar en viktig roll vid utvecklingen av kronisk astma. I detta sammanhang används ECP (Eosinophilic Cationic Protein) som klinisk markör för eosinofil aktivitet i en astmatisk lunga (2).

Däremot är flera studier gjorda för att försöka visa samband mellan förekomst av eosinofila celler i lungan och COPD/IAD hos häst. Opublicerat material och kliniska erfarenheter vid hästkliniken, SLU, visar att ytterst få av patienter med COPD eller IAD har höjning av eosinofiler i BAL-prov. Kliniska erfarenheter visar att det är osannolikt att eosinofiler är av samma betydelse för häst som för människor. Det är därför tveksamt om denna temporära höjning av eosinofilhalten i BAL-proverna vid undersökningstillfället i september är orsakade av en allergisk reaktion.

Parasiter är en annan orsak till att människor kan utveckla eosinofil pneumoni. Sammanhang mellan ökad eosinofil halt i BAL och infektion med lungmask, *D. arnfieldi*, hos häst är tidigare påvisat. Åsnor som är infekterade med lungmask visar inga symptom, och räknas som smittreservoir för denna parasit. Om lungmask påvisas hos häst är det troligt att dom har smittats av åsnor eller mulor. Det har förekommit att hästar har infekterats med lungmask utan att man har kunnat påvisa att individen har haft kontakt med åsnor. Detta gör att man kan misstänka att smitta mellan hästar förekommer (5).

Hästar infekterade med lungmask uppvisar symptom som kronisk hosta och andningssvårigheter. Vid auskultation av lungfältet hörs ofta missljud (5). I denna studie gjordes träckprov för diagnostik av eventuell parasitinfektion först vid undersökningstillfället i november. Vid undersökning av faeces enligt Baermannmetoden kunde inte lungmaskinfektion påvisas, varken på prov från undersökta hästar eller från samlingsprov från övriga hästar som ingick i försöket.

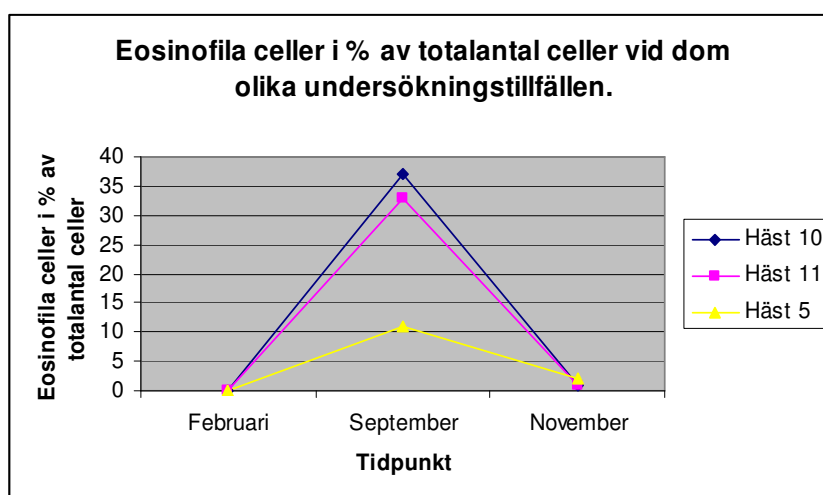
Infektioner med lungmask hos häst är mycket sällsynt förekommande i Sverige, och tillståndet har inte diagnosticerats vid SVA parasitologen på flera år (6). Ingen av hästarna i detta försök har symptom på lungmaskinfektion enligt ovan, och dom har inte heller varit i samma miljö som åsnor eller mulor. Man kan inte utesluta infektion med lungmask när undersökning av faeces enligt Baerman-metoden är negativ, men sett i samband med anamnes och frånvaro av kliniska symptom bedöms detta som mycket osannolikt. En svensk studie från 2002 har visat att lungmask hos vilda idisslare är så artspecifika att man med största sannolikhet kan utesluta att hjort smittar tama idisslare med *D. Viviparus* (7). Utifrån detta kan man dra slutsatsen att det borde vara mycket osannolikt att vilda idisslare smittar hästdjur med lungmask.

Även spolmaskens larver, *Parascaris equorum*, migrerar till lungan. Spolmask kunde inte påvisats i träckprov från häst 5, 10 och 11 som hade dom högsta eosinofilhalterna vid undersökningstillfället i september. Spolmask hittades däremot i samlingsproverna från övriga hästar i försöket vid detta tillfälle.

Vad vi vet är inga studier gjorda för att visa samband mellan eosinofila celler i BAL och spolmaskinfektion hos häst. Det är dock känt att spolmasklarver som migrerar till lungan orsakar blödningar och eosinofil infiltration i lungan. Eosinofilerna ersätts i senare skede av en lymfocyt ackumulering i organet (8).

Löffler beskrev 1932 ett syndrom hos människor med lunginfiltrat som visade minimala kliniska symptom. Detta syndrom är i dag definierat som en benign och självbegränsande process med lindriga respiratoriska symptom samt eosinofili i blod och BAL. Patienter med detta syndrom tillfrisknar spontant inom 3-4 veckor. Etiologin bakom detta syndrom som det ursprungligt beskrevs är okänt. Dom flesta fall som först diagnosticerats som Löfflers syndrom i dag, visar sig i senare skede ha en underliggande orsak till syndromet. Exempel på detta är parasitär infektion eller en reaktion i lungan på medikament, kemikalie eller inhalerad rök (1).

Resultaten i detta försök kan på flera sätt jämföras med Löfflers syndrom hos människor. En signifikant ökning av eosinofiler i BAL vid undersökningstillfället i september 2004 jämfört med eosinofilhalt vid undersökningstillfället i februari 2004. Den temporära ökningen av eosinofiler i BAL påvisad på hästar som var undersökta tre gånger framgår ur Figur 9.



Figur 9: Eosinofilhalt i procent av totalantal celler vid olika tidpunkt, häst 5, 10 och 11.

Vid undersökningstillfället i november var dock värdena igen normala. Inga kliniska tecken på sjukdom hittades vid undersökningstillfällena, men enligt ägare har individen med högsta eosinofilhalt visat nedsatt prestation i oktober. Dessa hästar var av denna anledning tagna ur ordinarie träning som resultat av formsvackan. Viktigt i detta sammanhang är att ägare noterade detta och vidtog åtgärder innan resultaten av undersökningen i september förelåg. Ägare hade under denna period inte registrerat symptom från luftvägarna i samband med arbetsintoleransen.

Enligt ägare förekom inga miljöändringar i september. Det är osannolikt att hästarna har inhalerat rök då detta inte är uppmärksamt av människorna som vistas i samma miljö. Exempel på medikament som hos människor kan förorsaka Löfflers syndrom är bland annat sulfonamid, penicillin, aspirin, para-aminosalicylsyra och tricykliska antidepressiver (1). Enligt ägare var hästarna obehandlade och inte i kontakt med dessa preparat i augusti-september.

Eftersom det var mycket oväntat att hitta förhöjda eosinofilhalter i BAL vid undersökningstillfället i september 2004 togs inte parasitprov direkt, utan först när provsvar förelåg i slutet på oktober. Detta gör det något svårt att bedöma parasitbördan i september. *Parascaris equorum* har en 10-12 veckor lång livscykel. Teoretiskt skulle hästarna kunna vara infekterade vid spolmask i september utan att det syntes på träckprov i november, eftersom man vid flotation av träckprov letar efter spolmaskens ägg. För att hitta ägg i avföringen måste man ha vuxna maskar i tarmen, och en eventualitet är att spolmasken i november inte hade kommit tillräckligt långt i sin livscykel. Man borde därför ta om träckproverna i januari och också vid detta tillfälle leta efter spolmaskägg vid flotation. I sådant fall vill man vid flotation kunna påvisa ägg i träcken om en infektion föreligger, och detta vill då vara en indikation på att spolmask skulle kunna ha förekommit även i september.

Det är redan påvisat att spolmask finnes i besättningen. Detta visades enligt ovan i samlingsprover vid flotation baserat på 30 g träck. Hästarna som ingår i försöket har senaste åren bara avmaskats med ivermectin. Resistens hos *Parascaris equorum* är visat i studier (11), och avmaskningsrutinerna är därför ingen garanti för att hästarna är fria från *Parascaris equorum*. Teoretiskt skulle en spolmask infektion kunna ligga bakom den eosinofili som syntes i BAL vid provtagningarna i september.

Studier har visat att även hästar som inte infekterats med spolmask som föl, efter månaders ålder utvecklar en signifikant åldersberoende immunitet mot spolmask. Man har också sett att äldre hästar som infekterats med spolmask får ett ökat antal lesioner i lever och lungor, medan få eller ingen larver returnerar till tunntarmen för att fullföra livscykeln. Detta är starka indicier på att själva immunologiska responsen föregår i lungor och lever (13). Den temporära ökningen av eosinofiler i detta försök skulle också kunna bero på att hästarna har infekterats med spolmask, men att migrerande larver aldrig har kunnat lämna tarmen. Man kan därför inte hitta spolmask i träckprov, eftersom spolmaskens livscykel stannade av i lungan.

Parasiter, medicinska medikament, bakteriella infektioner samt svampinfektioner i lungan är kända orsaker till eosinofili i lungan hos hund. En finsk studie undersökte hundar med ökad eosinofilhalt i BAL trots att ovan nämnda orsaker var uteslutna (14). Etiologin bakom eosinofili hos dessa hundar är fortfarande okänd.

Liknande studier på häst skulle vara önskbart för att kartlägga etiologin bakom eosinofil pneumoni hos häst. Det påstås att eosinofili i BAL utan höjning av mastceller reflekterar sann idiopatisk eosinofili. Detta påstående baserat på biopsier som visar granulom liknande ansamlingar av eosinofiler i lunga (15). Artiklar om detta är dock inte publicerade.

För att fullt ut förstå eosinofili i BAL hos häst, kravs vidare studier. Det är också viktigt att man i studier som denna redan från början kontrollerar avmaskningsrutiner, samt i tidigt skede tar prov för att få en överblick över individens parasit börda. Vidare studier för att kartlägga resistens mot antihelmintica i Sverige är också av stor betydelse i detta sammanhang, samt studier för att fullt ut förstå den eosinofila granulocyten roll i hästens lunga.

Referenser

1. Gibson, G.J., D.M. Geddes, U. Costaber, P.J. Sterk, B. Corrin. 2003. *Respiratory Medicine*. 5:e uppl. Vol 2 s 1645-1659. Saunders.
2. Lea, Tor. 2000. *Basal og klinisk immunologi – prinsipper og molekylære mekanismer*. Fagboksforlaget Vigmostad & Björke AS.
3. Hare, J.E., L. Viel. 1998. Pulmonary Eosinophilia Associated with Increased Airway Responsiveness in Young Racing Horses. *J Vet Intern Med*. 1998;12:163-170.
4. Roitt, Brostoff, Male. 2000. *Immunology*. 5:e uppl. London: Mosby.
5. Equine internal medicine, second edition. Reed, Bayly, Sellon. S337.
6. Lind Ostermann, Eva. Muntlig oppgitt. SVA parasitologen.
7. Divina Billy P., Elisabeth Willhelmsson, Torsten Mörner, Jens G. Mattsson, Johan Höglund. 2002. Molecular identification and prevalence of *Dictyocaulus spp.* (trichostrongyloidea dictyocaulidae) in Swedish semi-domestic and free-living cervids. *Journal of Wildlife Diseases*, 38(4) s769-775.
8. Urquhart G.M., J. Armour, J.L. Duncan, A.M. Dunn, F.W. Jennings. 1996. *Veterinary parasitology*, 2:a uppl. s. 74-75. Blackwell Science: Edinburgh.
9. Robinson N.E. 2003. *Workshop Report. Inflammatory airway disease: defining the syndrome. Conclusions of the Havemeyer Workshop*. Equine Veterinary Education 15(2) s 61-63.
10. Holcombe S.J., C. Jackson, V. Gerber, A. Jefcoat, C. Berneys, S. Eberhardt, N.E. Robinson. 2001. Stabling is associated with airway inflammation in young Arabian horses. *Equine Veterinary Journal*, 33(3) 244-249.
11. Boersema JH, Eysker M, Nas JW 2002. Apparent resistance of *Parascaris equorum* to microcyclic lactones, *Vet. Record*, vol 150 s. 279-281.
12. Taylor F.G.R., M.H. Hillyer. 1997. *Diagnostic techniques in equine medicine*, s220-221. WB Saunders Company Ltd: London.
13. Herd R.P.. 1986. *Parasitology*. The Veterinary Clinics of North America, Equine Practice. Vol2:2. s313-317. WB Saunders Company: Philadelphia.
14. Rajamäki M. M, A-K. Järvinen, T. Sorsa, P. Maisi. 2002. *Clinical Findings, Bronchoalveolar Lavage Fluid Cytology and Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in Canine Pulmonary Eosinophilia*. The Veterinary Journal 2002, 163, s 168-181.
15. Robinson N.E.. *Current Therapy in Equine Medicine*. 4:e uppl. s 407-411. WB. Saunders Company. Pennsylvania.
16. Markham G.. 1656. *Markhams Maister-peece: Containing All Knowledge Belonging to the Smith, Farrier or Horse-leech*. W. Wilson, London.

-
- ⁱ [Ivomec vet. Veter](#)
 - ⁱⁱ [Domosedan Vet: Orion](#)
 - ⁱⁱⁱ [Torbugesic xxxx company \(licenspreparat\)](#)