

# **AKTINOS**

## **GENOMGÅNG AV AKTINOSPROBLEMATIK HOS NÖTKREATUR**

**Ewa Andersson**

**Handledare: Arne Persson  
Universitetsdjursjukhusets ambulatoriska klinik  
Biträdande handledare: Stefan Alenius  
Inst. för. Kliniska Vetenskaper**



# INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Innehållsförteckning.....	2
Abstract.....	3
Sammanfattning.....	3
Inledning.....	4
Etiologi.....	4
<i>Actinomyces bovis</i> .....	4
<i>Actinobacillus lignieresii</i> .....	5
Symptom.....	6
Benaktinos.....	6
Mjukdelsaktinos.....	8
Diagnos.....	10
Behandling.....	11
Benaktinos.....	11
Mjukdelsaktinos.....	13
Resultat.....	13
Diskussion.....	18
Tack.....	19
Referenslitteratur.....	19

## ABSTRACT

Actinomycosis is a rare, deep-seated infection of the jaw of cattle that include the progressive enlargement of bone structures. It is caused by *Actinomyces bovis*, a gram-positive rod found as a normal commensal of the alimentary canal in otherwise healthy animals. This paper shortly describes *Actinomyces bovis* and its ability to cause "lumpy jaw" or actinomycosis in cattle. It will describe its pathogenesis, diagnosis, treatment and some clinical presentations. The incidence of symptomatic actinomycosis infection is quite low in Sweden today. The lack of a successful treatment in Sweden for this disease cause pain for the animal and an economical loss for the farmer.

This paper also describes actinobacillosis, a deep seated infection in soft tissue, often in the oral cavity and its adjacent muscles and lymph nodes but also found in other soft tissue such as the skin. The diseases are caused by *Actinobacillus lignieresii*, a gram-negative rod found as a normal commensal in pharynx in many animals, and clearing its part as causing "wooden tongue", actinobacillosis in cattle. Some information is given about actinobacillosis, its pathogenesis, diagnosis, treatment, some clinical presentations and some information about the incidence in Sweden as actinobacillosis is more frequent and easy to treat in an early state.

## SAMMANFATTNING

Benaktinos är en sällsynt, djupgående beninfektion i käkbenet som drabbar nötkreatur och resulterar i en progressiv bennybildning. Den orsakas av bakterien *Actinomyces bovis*, en gram-positiv stav som normalt återfinns i digetionskanalen hos i övrigt friska djur. Det här arbetet kommer att i korthet beskriva *Actinomyces bovis*, samt dess förmåga att orsaka "klumpkäft" eller benaktinos hos nötkreatur. Här beskrivs även patogenes, diagnos, behandlingar och några kliniska manifestationer av sjukdomen. Förekomsten av sjukdomen benaktinos är låg i Sverige. Det saknas fortfarande en framgångsrik behandling mot sjukdomen vilket förorsakar lidande för djuret och en ekonomisk förlust för bonden.

Arbetet beskriver också mjukdelsaktinos som är en djupt liggande infektion inne i mjukdelsvävnad och som ofta uppträder inne i munhålan och närbelägna muskler och lymfknotor men också i andra mjukdelar som tex hud. Denna sjukdom orsakas av *Actinobacillus lignieresii* en gram-negativ stav som är en normal kommensal i farynx hos många djur. Här klargörs dess roll som orsak till "trä tunga" eller "wooden tongue" hos nötkreatur med en kort beskrivning av sjukdomen mjukdelsaktinos, dess patogenes, diagnos samt behandlingsmetoder. Arbetet innehåller en klinisk presentation och en redogörelse över situationen i Sverige där sjukdomen förekommer mer frekvent än benaktinos och dessutom går att framgångsrikt behandla på ett tidigt sjukdomsstadium.

## INLEDNING

Aktinos (strålsvamp) används som en gemensam diagnos på två specifika sjukdomar som förekommer hos ett flertal olika däggdjur, bla. hos nötkreatur och som uppvisar likartade symptom men orsakas av två helt skilda agens.

Benaktinos förorsakas av bakterien *Actinomyces bovis* som företrädesvis angriper och förstör benvävnad medan däremot bakterien *Actinobacillus lignieresii* ger upphov till sjukdomen mjukdelsaktinos som uppträder i mjukdelsvävnad (Jacobsson,1993).

Aktinos anses vara en sjukdom som är helt omöjlig att utrota men i någon mån möjlig att bemästra. När sjukdomen uppträder vållar den ett stort lidande för det enskilda djuret och ett betydande ekonomiskt avbräck för djurägaren. Aktinos är generellt inte något stort problem i Sverige men landskapen i de södra och mellersta delarna av landet har alltid uppvisat de flesta inregistrerade fallen av sjukdomen (Jacobsson,1993).

Sjukdomen uppträder mer eller mindre sporadiskt över hela jorden men är vanligare i torra och kopparfattiga trakter (Radostitis et al.,2000).

Denna studie kommer att belysa etiologi, patogenes, klinisk presentation, diagnos samt olika behandlingsmetoder. Studien av svenska förhållande sträcker sig mellan åren 1991 och 2005 och bygger på Jordbruksverkets statistik samt på journaler från patienter på Idisslarmedicin, KV, SLU.

Sjukdomar som likt aktinos finns spridda över hela jorden kommer naturligtvis att behandlas med olika metoder som kan skilja sig väsentligt åt, något som i sin tur är beroende av vilka behandlingsprinciper som förordas i respektive land. Här kommer endast några olika terapier att återges för att belysa mångfalden. Att enskilda djurägare kan drabbas hårt gör det angeläget att följa terapiutvecklingen i världen för att vi ska kunna erbjuda de bästa möjliga behandlingsmetoderna till våra djurägare. Den allt ökande handeln och transporten av djur och kött råvaror mellan olika länder och ifrån skilda världsdelar gör det dessutom viktigt med en god inblick i hur olika terapier utförs på livsmedelsproducerande djur. Detta för att säkerställa en god livsmedelshygien för våra konsumenter.

## ETIOLOGI

### **ACTINOMYCES BOVIS**

1877 beskrev Harz det troliga agens till sjukdomen benaktinos. Harz identifierade bakterien som han gav namnet *Actinomyces bovis* och 1920 blev bakterien utsedd till typs-specie för genus *Actinomyces* av Winslow Committee. Redan 1889 identifierades en snarlik men human variant som efter några år döptes efter forskarna Wolff och Israel som specialstuderat bakterien till *Actinomyces israelii*. Det dröjde sedan nästan 70 år innan man definitivt lyckades fastställa att det verkligen rörde sig om två helt skilda bakterier; något som man bör ha i åtanke

när man studerar äldre litteratur därför att där förväxlas ofta bakterierna (Sneath et al.,1989). *Actinomyces bovis* har aldrig isolerats från människors slemhinnor och inte heller påvisats som agens till den humana formen av aktinos (Sneath et al.,1989).

Bakterien *Actinomyces bovis* uppvisar följande kriterier; grampositiv stav med filament, orörlig, anaerob och inte sporulerande. Bakterien växer på blodagar med tillsatts av CO<sub>2</sub> vid optimal temp 36°C utan hämolys med små <2 mm upphöjda, opaka och gråvita kolonier som är svåra att lossa från underlaget. Biokemiska tester är positiva avseende spjälkning av; galaktos, glukos, fruktos och laktos (Carter & Wise,2004, Sneath et al.,1989). Sju olika serotyper av *Actinomyces* har identifierats beroende på olika geografiska fyndplatser och hos olika värdjur men inga av dessa har varit toxinbildare (Carter & Wise,2004, Howard & Smith,1999). *Actinomyces bovis* som företrädesvis återfinns hos idisslare är en normal kommensal i mun, svalg, hud och mag-tarmkanalen hos friska djur utan att där orsaka sjukdom (Andrews et al.,2004, Carter & Wise,2004, Rebhun,1995). Patogen blir den först när den via sårskada tränger djupare in i vävnaden och får tillgång till en anaerob miljö (Carter & Wise,2004, Howard & Smith,1999, Jubb et al.,1993, Radostitis et al.,2000).

## **ACTINOBACILLUS LIGNIERESII**

1902 gjordes den första redovisningen av genus *Actinobacillus* av Lignières och Spitz som studerade multipla, subkutana abscesser i huvud och halsregionen hos nötkreatur i Argentina.

Sjukdomsbilden stämde till viss del överens med den sen tidigare väl kända benaktinosen men dessa abscesser var ytligare och när man väl lyckats isolera agens upptäcktes stora skillnader. I dagsläget finns 6 identifierade medlemmar i genus *Actinobacillus*. Var och en av dessa är patogena för olika species (Carter & Wise,2004, Rycroft & Garside,2000). *Actinobacillus lignieresii*, som orsakar mjukdelsaktinos hos nötkreatur har fått sitt namn efter sin upptäcktsman (Rycroft & Garside,2000).

Bakterien uppvisar följande kriterier; gramnegativ, pleomorf stav, orörlig och fakultativt anaerob. Bakterien växer på blodagar efter 24 till 72 timmar, utan hämolys med små klibbiga kolonier som lämnar avtryck efter sig i agarn om de avlägsnas. De växer även på MacConkey agar med bleka kolonier som blir skära efter 48 timmar. Biokemiska tester är positiva avseende spjälkning av laktos, maltos, mannitol och sukros samt oxidas, ureas och katalas positiva (Carter & Wise,2004, Quinn et al.,2002). Olika stammar av *Actinobacillus lignieresii* uppges vara olika potenta som sjukdomsalstrare, oavsett om det gäller naturliga eller experimentella infektioner. Nötkreatur, framförallt unga djur är mycket mottagliga för experimentella inokulationsförsök i huden. Där bildas det små abscesser redan efter några dagar. Och det finns rapporter om infektioner efter kejsarsnitt med spridning till inre organ (Rycroft & Garside,2000). *Actinobacillus lignieresii* är en vanlig kommensal i munhåla och farynx hos framförallt nötkreatur och får. Bakterien återfinns även i våm och i faeces från friska djur, men bakterien överlever högst 5 dygn utanför sitt värdjur (Andrews et al.,2004, Rycroft & Garside,2000 Quinn et al.,2002).

*Actinobacillus lignieresii* orsakar normalt inga problem för sitt värdjur om bakterien inte får tillträde till djupare liggande vävnad där den orsakar sjukdomen mjukdelsaktinos (Andrews et al.,2004). Friska nötkreatur uppvisar ofta antikroppar i serum och mängden ökar markant hos sjuka djur. Men dessa värden indikerar inte att djuret har något skydd mot sjukdomen och de granulationer som bildas runt bakteriehärdarna visar bara på att det kroppsegna cellmedierade immunförsvaret har väckts (Rycroft & Garside,2000). *Actinobacillus lignieresii* är spridd över hela världen och kan orsaka sjukdom hos nötkreatur, får, grisar, höns, hästar och hundar och kan även via bett från djur överföras till människor (Andrews et al.,2004, Carter & Wise,2004, Howard & Smith,1999, Quinn et.al.,2002).

## SYMPTOM

### BENAKTINOS

Agens : *Actinomyces bovis*.

Hos nötkreatur manifesteras sjukdomen vanligen som en underminerande, granulomatos osteomyelit i os.mandibula eller i os.maxilla, underkäksben respektive överkäksben. Sjukdomen kan även involvera närliggande muskelvävnader men även dermatit i ytterörat har observerats samt orkit (testikelinflammation) (Mc Gavin et al.,2001, Jubb et al.,1993).

*Actinomyces bovis* får initialt tillträde till mjukdelarna i munhålan via yttre trauma ex. genom att stickigt, taggigt eller på annat sätt hårt och torrt foder eller vassa föremål som orsakar små sårskador i munslemhinnan. Ytterligare en inkörsport går via tandalveoler vid den naturliga tandsprickning (Andrews et al.,2004, Radostitis et al.,2000, Rebhun,1995, Quinn et al.,2000). I mjukdelarna förökar sig bakterien och avger där toxiska metaboliter. Detta startar en inflammatorisk reaktion med en proliferation av bindväv och en invasion av leukocyter (Andrews et al.,2004). Patogenesen verkar vara beroende av värdjurets oförmåga att bli av med agens och kunna bearbeta bakteriens toxiska metabola restprodukter. Inflammationen stimulerar till granulombildningar i vars mitt det produceras ett seröst, mukopurulent och illaluktande var som innehåller sk svavelgranula (Howard & Smith,1999). Dessa fasta och hårt förankrade granulom är i detta tidiga stadium oftast helt smärtfria och kan bli mycket stora (15-25cm) något som resulterar i att djuret får stora svårigheter att tugga sin föda (Andrews et al.,2004). Så småningom sker ett övergrepp på närliggande ben vilket resulterar i en periostitis (benhinneinflammation), ibland stannar sjukdomen av utan att utvecklas vidare. Men bakterien kan också invadera benet och ge en osteomyelitis (inflammatorisk benröta). Angreppet kan även överföras via periodontitis (inflammation i tandrothinna) som via lymfvägarna har sitt dränage i mandibulan. Inne i benet sker en nedsmältning av benvävnaden som blir genomsatt av håligheter fyllda av benrester, bakterier och var. (Andrews et al.,2004, Jubb et al.,1993). Samtidigt som detta sker försöker kroppen att kompensera det allt skörare benpartiet genom att ohämmat producera ny benvävnad runt skadan (Jubb et al.,1993, Rebhun 1995). Bennybildningen kan initialt vara svår att upptäcka när

den manifesteras som en förtjockning av mandibulans (underkäksbenets) nedre kant medan den stora nybildningen finns in mot käftgropen. Ofta upptäcks dessa fall så sent att terapi inte längre är möjlig. Däremot är det mycket lätt att se nybildningar som sitter på mandibulans utsida. Tidigt i sjukdomsbilden händer det dock att man misstolkar nybildningen som ett resultat av något yttre trauma eller en tumör. Det dröjer vanligen flera veckor till månader för bennybildningen att utvecklas från knappt skönjbar till mycket framträdande, en så kallad "lumpy jaw" (Radostitis et al.,2000). Med röntgendiagnostik avslöjas stora områden med patologiskt tunt ben i kombination med kraftig nybildad benvävnad runt håligheter fyllda med var (Jubb et al.,1993, Radostitis et al.,2000, Quinn et al.,2000). Med tiden kommer ett smärtsamt ödem att täcka nybildningen som också fistulerar och via fistelkanalen avges en stor mängd seröst, mukopurulent och illaluktanda var. Fistlarna är många och har en tendens att läka ihop på ett ställe samtidigt som det snabbt etableras nya i närheten. Så småningom minskar ödemet i omfång medan benproliferationen tilltar i kombination med en uttalad smärtekänslighet i området (Radostitis et al.2000, Rebhun,1995). Hela det drabbade käkpartiet kan vanställas och förskjutas lateralt (Andrews et al.,2004). Tänderna i området förskjuts, lossnar och faller ut eller kommer att helt eller delvis täckas av bennybildningen. Slutligen sker ofta en fraktur av käkbenet (Jubb et al.,1993).

Allt sammantaget försämrar foderlusten och när djuret ändå försöker att äta med små försiktiga tugggrörelser ramlar det mesta av fodret ut ur munnen (Rebhun,1995). Problem med foderupptag och idisslande stör våmmotoriken och visar sig som intermittenta diarréer med utpassage av ofullständigt digererat foder, allotriophagi (onormal foderlust) och en kroniskt uppsvälld buk där våmnehållet ofta är plaskigare än normalt (Radostitis et al.,2000). Djuret får även en kraftig, fibrös svullnad av huvudets mjukdelar eftersom varet töms genom fistula och där utvecklas det nya granulom. Dessa granulom fistulerar antingen ut genom huden eller in mot munhålan, ibland via gomtaget eller in i näshålan. Nybildningar som omfattar övre luftvägarna upptäcks vanligen pga att djuret får dyspne och en rosslig andning som ytterligare försvåras vid stress (Radostitis et al.,2000).

Ibland expanderar nybildningen från maxillan och den omgivande vävnaden in till orbitan och resulterar då i exophthalmus. Det alltmer begränsade utrymmet får även bindhinnan och ögonlocket att svälla upp. Ofta fistulerar djupa inbäddade bakteriehärdar i benet den här vägen och bidrar med ett seröst till mukopurulent flöde. Drabbade djur visar tecken på smärta och håller ögonlocket stängt (Rebhun,1995).

Spridning av infektion till mjukdelar i huvud, hals och nacke involverar aldrig de lokala lymfknutorna. Även om dessa blir kraftigt förstörade så är de inte infekterade och det sker ingen spridning via lymfknutorna (Jubb et al.,1993). Däremot kan sjukdomen spridas genom att var aspireras till lungorna och där förorsakar pullmonell aktinos, eller sväljs och utvecklas till en abdominell aktinos i främre våmväggen (Carter & Wise,2004, Howard & Smith,1999). Sjukdomen orsakar hos obehandlade djur dehydrering och svält som kan leda till döden (Radostitis et al.,2000).



## MJUKDELSAKTINOS

Agens: *Actinobacillus lignieresii*

Mjukdelsaktinos är en sjukdom som drabbar mjukdelsvävnad. Infektionen sprids som en lymfangit med förtjockade kärlväggar och involverar även de regionala lymfknutorna, men infektionen kan även spridas hematogent (Carter & Wise,2004, Jubb et al.,1993). Det sker även en sclerotiserande inflammation i omgivande vävnader som kan ge upphov till adherenser till närbelägen hud eller slemhinna (Jubb et al.,1993). Mjukdelsaktinos kan uppträda i hud, subcutant, i bindväv, lungor, förmagar, lymfknutor, ögonlock, extremiteter, huvud-, hals- och nackmuskulatur som upphöjda, mjuka till hårda granulom som kan bli flera cm stora och lätt blöder. Granulomen är fyllda med ett grönvitt, visköst och luktlöst exsudat som innehåller små gråvita korn och som fistulerar till ytan (Howard & Smith,1999, Jubb et al.,1993, Radostitis et al.,2000, Rebhun,1995).

Ibland uppträder sjukdomen som unilaterala granulom i de yttre näsöppningarna. Granulomen är överväxta av en köttig, röd, svulstig och lätt blödande vävnad som kan växa till och som då obstruerar luftpassagen och ger dyspne (Rebhun,1995). En tilltagande inspiratorisk dyspne och ibland i kombination med ett ymnigt näsflöde ses också hos patienter med granulom som ligger djupare inne i farynx, larynx eller trachea (Rebhun,1995). När oesophagus är involverad så kan detta leda till en intermittent tympanism och förstörade retrofaryngala lymfknutor kan i sin tur orsaka sväljningssvårigheter och en rosslande andning (Radostitis et al.,2000, Quinn et al.,2002). Om exsudat från fistulerande granulom inhaleras så kan lungorna angripas. I akut skede av sjukdomen så förekommer feber medan subakuta och kroniska fall oftast saknar feber (Rebhun,1995).

I litteraturen uppges den klassiska bilden av sjukdomen uppträda inne i munhålan. Förutom stomatit och glossit så drabbas företrädesvis vuxna djur av sk "wooden tongue" (Andrews et al.,2004, Jubb et al.,1993, Rebhun,1995). Sjukdomen återfinns över hela världen men i I-länderna har antalet fall minskat i takt med att man allt mer övergått från stråfoder till ensilage som är mjukare till sin konsistens (Andrews et al.,2004). Prevalensen verkar vara högre i kopparfattiga områden (Radostitis et al.,2000). Däremot har man ingen klar bild av hur vanligt förekommande infektioner i inre organ är eftersom dessa är svåra att diagnostisera hos levande djur (Rycroft & Garside,2000). Granulom i retrofaryngala lymfknutor hittas ofta på slaktkroppar (Quinn et al.,2002).

*Actinobacillus lignieresii* som normalt lever på munslemhinnan utan att där orsaka problem tar sig in i mjukdelarna via sårskador eller via tandalveoler vid tandsprickning. Ofta ligger inkörsporten i den lilla ficka som nötkreatur har dorsalt på tungan och där det lätt samlas foderpartiklar. Om dessa foderrester innehåller grus, agnar, vassa taggar eller andra stickande föremål så uppstår lätt sår eller nötningssskador ( Jubb et al.,1993). "Wooden tounge" debuterar som en diffus svullnad och förhårdnad av tungan som sträcker sig från tungroten och framåt men där tungspetsen fortfarande kan vara oaffekterad (Radostitis et al.,2000). Däremot är de regionala lymfknutorna och lymfatisk vävnad i mjuka gommen och farynx oftast involverade och också mycket förstörade, något som försvårar andning och foderupptag. Sjukdomen orsakar dessutom en kraftigt ökad salivproduktion som leder till ett ymnigt flöde ur munnen (Jubb et al.,1993, Radostitis et al.,2000, Rebhun,1995).

För att buffra till ett normalt pH i våmmen producerar vuxna nötkreatur dagligen stora mängder saliv (5-10ml/100kg kroppsvikt/minut) och denna ständiga förlust

av saliv som orsakas av sjukdomen påverkar i sin tur digestionen negativt (Andrews et al.2004).

När *Actinobacillus ligneresii* väl har etablerat sig i tungvävnaden utvecklas en mängd små abscesser (2-5mm) och vävnaden svullnar upp som ett resultat av den inflammatoriska processen (Andrews et al.,2004). Den sjukliga förändringen består av granulationsvävnad med en mängd små inbäddade granulom omgivna av strama bindvävskapslar. Dessa granulom eroderar genom ytepitelet och kan där smälta samman till djupa sårskador på tungans yta (Jubb et al.,1993). Det sker en bindvävsproliferation mellan muskelfibrerna vilket gör att tungan växer i omfång och gradvis blir allt större och otympligare (Jubb et al.,1993). Den kan öka med upp till 50 % av sin naturliga storlek. Vid det laget väller tungan ut och djuret förmår inte längre stänga munnen och kan inte heller hindra att saliven rinner ut vilket i sin tur påverkar pH i våmmen. Djuret får stora svårigheter att äta och dricka och tappar snabbt i vikt och obehandlade djur dör av dehydrering och svält (Andrews et al.,2004).

Vanligtvis räknas inte mjukdelsaktinos som kontagiös eftersom antalet fall uppträder mycket sporadiskt och oftast bara drabbar enstaka djur i besättningen.

Det finns dock ett väl dokumenterat fall från USA som i någon mån ifrågasätter den allmänt vedertagna bilden av spridningsrisken. 1975 dokumenterades på New York State Veterinary College en grupp av 52 stycken Holstein-Frieser kvigor som under en mycket kort tid utvecklade sjukdomen mjukdelsaktinos (Campbell et al.,1975). Djuren, som var i en ålder mellan 3 dagar och 2 år, var generellt i bra kondition men ägarna klagade över att djuren inte hade vuxit lika bra som förväntat och att de dessutom var raggiga i pälsen. Ungdjuren samlades ihop från olika delar av farmen och inhystes i samma ladugård. Där grupperades de upp i olika boxar allt efter sin storlek och därefter flyttades de vidare mellan boxarna i takt med att de tillväxte.

Den 15 september 1975 började djuren utfodras med ett hackat hö som var mycket dammig, torrt och innehöll grova, träiga stjälkar. Fodret var producerat på gården. Efter två månaders utfodring noterades de första symptomen på mjukdelsaktinos, och inom några månader var mer än 70% av djuren drabbade i någon form. De flesta av kvigorna drabbades i huvud och i halsregionerna av multipla, subkutana, hårda, runda knölar och fistulerande abscesser som varierade i storlek mellan 1 och 15 cm. Även vid övergången mellan mule och läppar upptäcktes sjukliga förändringar. En hudbiopsi togs därför och i denna påvisades granulationsvävnad typisk för mjukdelsaktinos. Histologiskt observerades fem ställen där plantfibrer attackerades av flerkärniga jätteceller. Sex av kvigorna hade dessutom röda och väl avgränsade sårskador i storlek 1-3 cm på tungryggen, alltså ett tidigt stadium av "wooden tongue". Men trots att man palperade samtliga djurs tungor upptäcktes inget fall av utvecklad "wooden tongue".

För att undersöka förekomst av antikroppar samlades det in serum från 30 djur som var indelade i 3 olika grupper; där grupp 1 bestod av 10 kvigor med symptom, grupp 2 bestod av ettåriga kvigor utan symptom medan grupp 3 bestod av tvååriga kvigor utan symptom. Alla djur hade varit i kontakt med varandra. De djur som visade symptom hade en hög titer gammaglobulin 1,9g/100ml men även djur utan symptom visade höga värden 1,6g/100ml respektive 1,5g/100ml (referensvärde för nöt i Sverige är 0,4-1,8g/100ml). De höga värdena på gammaglobuliner i serum bedömdes vara ett resultat av att djuren under en lång

tid varit utsatta för antigenet från abscesserna. Däremot var inte ökningen associerad till specifika antikroppar mot *Actinobacillus lignieresii*.

En kviga slaktades pga en femurfraktur och hon visade sig ha multipla sublinguala abcesser. Histologi bekräftade att det rörde sig om kroniska granulom fyllda av var som återfanns framför allt i de regionala lymfknutorna. Aspirerat material från dessa granulom visade sig innehålla *Actinobacillus lignieresii*

Av de 52 djuren i gruppen uppvisade 30 djur abnorma svullnader i hals, nacke, huvud och man lyckades isolera *Actinobacillus lignieresii* från 8 av 10 punktatprov. I två av proven fann man även stafylokocker och i ett återfanns också *Arcanobacterium pyogenes*. Resistenstest som genomfördes visade att *Actinobacillus lignieresii* var känslig för flera antibiotika såsom penicillin, streptomycin, tetracyklin, kloramfenikol och ampicillin.

Den 15 januari behandlades ett flertal av de värst drabbade kvigorna med jod intravenöst samt streptomycin som injicerades i de sjukliga förändringarna medan andra kvigor behandlades enbart med penicillin eller fick inte alls någon terapi.

Efter den 15 februari började man utfodra med ett bättre foder och därefter upptäcktes inga nya fall. Det tog mellan 3-6 månader innan alla hade tillfrisknat. De djur som hade fått jod samt streptomycin återhämtade sig fortast, medan djur som behandlats med penicillin inte tillfrisknade fortare än de obehandlade djuren. Inga kalvar under 4 månaders ålder drabbades men dessa kalvar stod å andra sidan under hela den aktuella tiden på en annan foderstat.

Predisponerande faktorer till den höga morbiditeten i detta fall ansågs vara

- Det ovanligt torra, hårda och dammiga fodret som lätt penetrerade huden och som skadade slemhinnorna i munnen när djuren åt.
- Trängsel, eftersom inga djur kunde flyttas vidare ut från ladugården efter att symptomen debuterat, så minskade golvutrymmet allteftersom djuren växte till. Det blev stressigt och bråkigt inne i boxarna, speciellt vid utfodringen vilket gjorde att djuren lätt skadade både sig själva och varandra.
- Dålig inredning i boxarna som lätt förorsakade sårskador i huden.
- Abscesserna brast och kontaminerade omgivningen med *Actinobacillus lignieresii*. Detta exsudat slickade djuren sedan i sig.

## DIAGNOS

Den kliniska diagnosen ställs på lokalisering och utseende av ytliga sjukliga förändringar men kan förväxlas med resultat av yttre trauma, andra infektioner eller neoplasier. När sådana förändringar ligger djupare inne i munhålan eller luftvägarna kan det krävas endoskopi för att få en exakt bild. En biopsi som tas för histopatologi och biokemiska tester rekommenderas alltid för en verifikation av agens (Rebhun, 1995).

En röntgenologisk undersökning av benaktinos avslöjar osteomyelit med multipla röntgentäta zoner omgivna av prolifererat ben, något som på ett tydligt sätt

särskiljer benaktinos från neoplasier, tandrotsinfektioner, frakturer och sinusiter (Rebhun,1995).

Aspirerat material från granulom som är orsakade av *Actinomyces bovis* respektive *Actinobacillus lignieresii* är lätta att skilja åt.

*Actinomyces bovis* producerar ett gulaktigt, trögflytande, illaluktande var som innehåller svavelgula granula (1-3 mm). Så länge bakterien är levande är dessa granula mjuka medan hos äldre avdödade bakterier mineraliseras granula och blir hårda (Jubb et al.,1993). Innehållet kan gramfärgas och visar då upp bakterien med sina tunna och rikt förgrenade filament (Carter & Wise,2004, Jubb et al.,1993).

*Actinobacillus lignieresii* producerar ett grönvitt, visköst, luktfritt var med betydligt mindre gråvita granula (<1mm). Gramfärgning visar upp bakterien omgiven av tätt staplade eosinofila strukturer från värdjurets cellmedierade försvar. Granulocyter, makrofager, epiteloidea celler och flerkärniga Langerhans jätteceller återfinns runt bakteriehärden men även lymfocyter och plasmaceller. Beroende av hur långt gången inflammationsprocessen är så sker en successiv inväxt av fibrös vävnad (Mc Gavin et al.,2001, Jubb et al.,1993, Rycroft & Garside,2000).

Ett gammalt beprövat sätt att särskilja de båda agens åt utförs genom att aspirera var från ett granulom och sedan placerar en droppe av detta i en petriskål och tillsätta destillerat vatten för att späda ut lösningen så att det blir möjligt att fånga upp ett enda granula. Detta granula förs över till ett objektsglas som därefter fuktas med en droppe 10% natriumhydroxid. Ett täckglas placeras ovanpå och granula trycks försiktigt sönder. Om provet därefter torkas och sedan gramfärgas krävs det endast ett enkelt mikroskop för att lätt verifiera vilket agens som finns i provet (Carter & Wise,2004, Howard & Smith,1999).

Den histologiska bilden av de båda bakteriekolonierna är slående lika varandra och består av en inre massa av bakterier som omges av tätt packade och dropppformat avrundade eosinofila formationer från det egna cellmedierade försvaret. Vanligen är kolonierna av *Actinomyces bovis* mycket större än kolonier av *Actinobacillus lignieresii*. De omgivande eosinofila formationerna är däremot mindre hos *Actinomyces bovis* än de som återfinns runt *Actinobacillus lignieresii* (Jubb et al.,1993 , Mc Gavin et al.,2001, Quinn).

## BEHANDLING

**Benaktinos** är svårbehandlad eftersom bakterien dels svarar dåligt på terapi med jod samt gömmer sig inne i benvävnaden och blir därmed inte lätt att nå, varken med antibiotikaterapi eller med jodterapi (Rebhun,1995).

En av orsakerna till den kraftiga nedsmältningen av ben anses vara det faktum att kroppen inte lyckas bli av med de toxiska restprodukterna från bakteriens metabolism (Howard & Smith,1999). Val av behandlingsmetod är avhängig av hur svårt angripet djuret är. Fotbollstora knölar har en dålig prognos med all form av terapi medan tidiga stadier har en något bättre prognos (Rebhun,1995).

Ett tidigt stadium av sjukdomen kan behandlas med streptomycin (11mg/kg) 2 gånger dagligen i 14 dagar i kombination med penicillin (22,0U/kg) 2 gånger dagligen i 14 dagar (Rebhun,1995).

Senare stadier, men innan granulomen fistulerat, kräver terapi med streptomycin under en längre behandlingstid, mellan 14 och 30 dagar (Rebhun,1995).

Djur med stora kutana granulom som börjar fistulera, kräver 1 till 2 månaders terapi och användande av antingen en kombination av streptomycin och penicillin eller erythromycin som har visat sig effektiv när MIC-värde på 0,06-0,12 uppnåddes (Rebhun,1995).

Terapi med jod fungerar bara lokalt och bara om den sätts in på ett tidigt stadium och i kombination med antibiotika (Andrews et al.,2004, Rebhun,1995).

Ett terapiförslag med 20 % natriumjodidlösning intravenöst och som upprepas efter 7 dagar alternativt penicillin (10 mg/kg) i 28 dagar leder oftast inte till att djuret tillfrisknar utan förmår bara hejda sjukdomen temporärt och anses etiskt tveksamt. En kombination av streptomycin (5 g/dag) i 3 dagar tillsammans med jodterapi och kirurgi anses av vissa källor som ett bra alternativ (Radostitis et al.,2000). Andra författare är mer tveksamma till att operera bort skadat ben, dels för att man med kirurgiska ingrepp sällan får bort alla bakteriehärdar och därmed finns det en stor risk för återfall. Den återstående benvävnaden blir ofta så skör att behandlingen i stället ofta resulterar i frakturer. Diagnosen benaktinos leder många gånger till slakt för att inte förlänga djurets lidande eller av rena kostnadsskäl (Rebhun,1995). Det finns som synes många olika åsikter när det gäller terapi för djur med benaktinos. Dels när det gäller olika förslag om hur en behandling skall genomföras men lika ofta finns det åsikter om den eventuella nyttan av att över huvudtaget utföra någon form av behandling.

1965 redovisades ett fältförsök i USA som utförts på en slumpmässigt utvald grupp som bestod av åtta nötkreatur med konstaterad benaktinos (Nusbaum 1965). Gruppen bestod av fem Holstein-Frieser kor, två Guernsey kor samt en Guernsey tjur som fanns i olika besättningar.

Hos två av djuren satt infektionen i överkäken, ett djur uppvisade en utbredd sinusinfektion och de övriga fem var drabbade av underkäksinfektioner. Ingen av korna var i mer än 120 dagars dräktighet. Alla åtta djuren i guppen behandlades med en natriumjodidlösning intravenöst som upprepades efter 5 dagar. Samtidigt som detta pågick behandlades alla djuren dagligen med en fenylkvicksilvernitrat förening (100-150 cc intravenöst). Två av djuren var så dåliga att för dessa krävdes ytterligare behandling.

En av Holstein-Frieser korna hade ett dåligt allmäntillstånd och uppvisade en kraftigt svullen överkäke med krepitation över hela det svullna området och därtill ett purulent nosflöde. Hon opererades på dag 3 och fick även en tredje behandling med natriumjodidlösning på dag 10, samt behandlades dessutom med fenylkvicksilvernitrat i 10 dagar. Hon repade sig snabbt efter insatt behandling men uppvisade tecken på jodism efter den tredje dosen med jod.

Även tjuren behandlades med ytterligare en tredje dos av natriumjodidlösning efter 9 dagar, och han tillfrisknade därefter.

Vad som gör detta försök speciellt intressant är den ovanligt långa uppföljningstiden. Ett av djuren följdes i 18 månader och alla de andra observerades under 2 år. Under hela denna tid inträffade inget återfall men däremot uppvisade samtliga djur bestående ärrvävnad där deras tidigare granulom fistulerat.

**Mjukdelsaktinos** är betydligt mer lättbehandlad då bakterien svarar både på antibiotikaterapi och jodterapi om behandlingen sätts in på ett tidigt stadium. (Andrews et al.,2004, Rebhun,1995).

Jod diffunderar in i bakterien och förhindrar dess normala metabolism och löser upp proteiner och nukleinsyror samt underlättar en generell permeabilitet för både jod och antibiotika genom den bindväv som bildas runt bakteriehärdarna (Adams 2001). Olika beredningar av jod är därför sedan lång tid en allmänt vedertagen standardbehandling. Att ge ex kaliumjodid (6-10g) under 7-10 dagar per os är visserligen effektivt men tidsödande (Radostitis et al.,2000). Därför föredrar de flesta att engångsbehandla med natriumjodidlösning (7g/100kg intravenöst) eller genom att infiltrera granulativvävnaden men oftast med en uppföljande behandling efter ytterligare några dagar (Andrews et al.,2004). Alternativt så ges en första dos natriumjodidlösning (30 mg/450 kg intravenöst) som därefter upprepas med 2 eller 3 dagars intervall. Terapi kan pågå tills tecken på jodism uppstår; kraftig mjällbildning, rinnande ögon och näsborrar, hosta och minskad matlust. Försiktighet anbefalles vid behandling av dräktiga djur pga risk för abort (Andrews et al.,2004, Radostitis et al.,2000, Rebhun,1995).

Externa granulom kan avlägsnas med vanlig kirurgi eller med kryokirurgi men bör kombineras med natriumjodidlösning (30 mg/450kg intravenöst) som i många fall måste upprepas en eller flera gånger. När det visar sig möjligt att avlägsna interna granulom öppnas dessa och spolas med jodlöning enligt ovan (Rebhun,1995). Ofta kombineras operativa ingrepp också med antibiotikaterapi. Tetracykliner och ampicillin används allt mer i terapin. Streptomycin (10-15 mg/kg intramuskulärt) i 10 dagar är oftast effektivt medan bakterien svarar sämre på penicillin (Andrews et al.,2004).

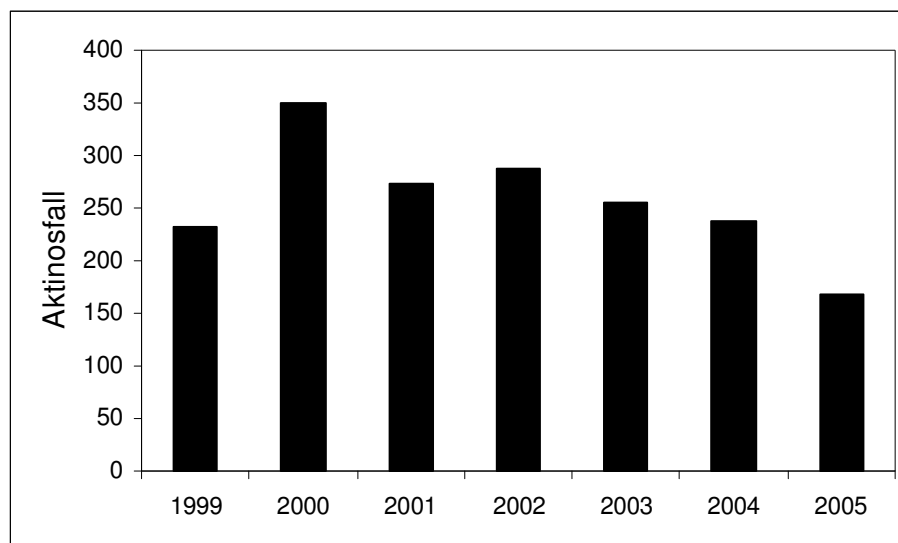
Akuta fall av "Wooden tongue" svarar på insatt behandling redan efter något dygn. Subkutana aktinoshärdar läker långsammare medan kroniska förändringar uppvisar en betydligt sämre läkning (Radostitis et al.,2000, Rebhun,1995).

## RESULTAT

Information om hur många fall av sjukdomen aktinos som diagnostiseras i Sverige varje år finns hos Jordbruksverket i form av inrapporterade fall från Sveriges veterinärer. Men i materialet saknas uppgifter för att kunna särskilja benaktions från mjukdelsaktinos utan båda sjukdomarna sorteras här under samlingsnamnet aktinos. Mellan åren 1999-2005 så svarade aktinos bara för 0,8 % av det totala antalet registrerade sjukdomsdiagnoser (Fag,2006).

Enligt en tidigare undersökning (Melin,1991) så visar Jordbruksverkets statistik på att det under tidsperioden 1985-1990 inrapporterades i medeltal 403 fall av aktinos per år medan man under åren 1999-2005 endast registrerat i medeltal 243 fall av aktinos per år (Fag,2006).

Detta innebär en kraftig nedgång av antalet diagnostiserade fall på 20 år. Under år 2000, när sensommar och höst var ovanligt regnfattiga (SMHI,2006) skedde det en markant ökning av antalet inrapporterade aktinosfall se fig.1 nedan. Troligen beror det på att grovfoderkvaliteten kan ha påverkats så att speciellt hö har blivit extra torrt, vasst och stickigt, något som i sin tur kan ha förorsakat skador i munslemhinnorna hos nötkreatur och berett bakterien tillträde till djupare liggande vävnader.



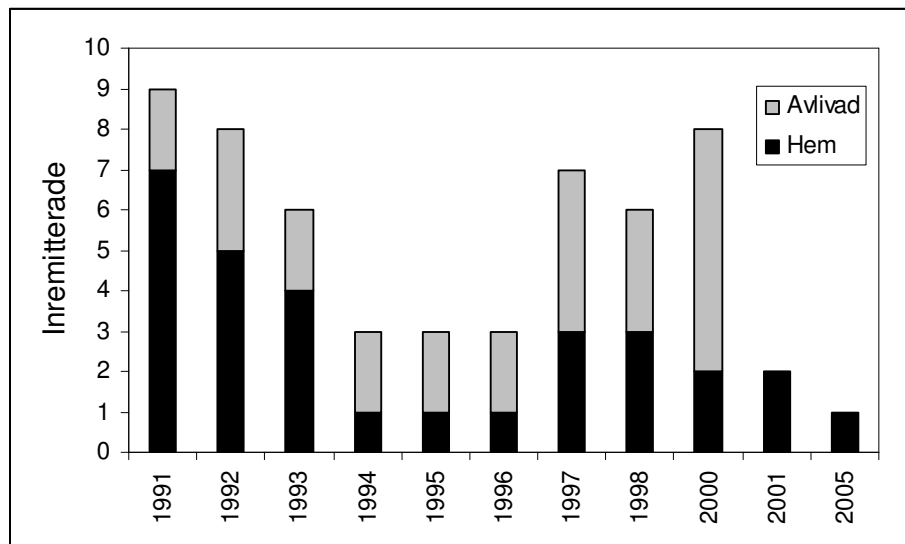
Figur 1. Antal inrapporterade aktinosdiagnoser till Jordbruksverket mellan åren 1999-2005. Omfattar både distriktveterinärer och privatpraktiserande veterinärer (Fag N-Å, 2006).

## INREMITTERADE AKTINOSFALL TILL IDISSLARMEDICIN, KV, SLU

Under åren 1991 till 2005 remitterades till idisslarmedicin 57 nötkreatur med diagnosen aktinos från praktiserande veterinärer i Upplandsregionen. Figur 2 presenterar antal fall och hur många av dessa som kunde sändas hem efter avslutad behandling. Antalet fall varierar mycket mellan åren och somliga år saknades det helt aktinospatienter. Samtliga år är antalet fall med mjukdelsaktinos fler än antal fall med benaktinos. Totalt fick bara 8 djur diagnosen benaktinos. I ett av fallen med misstänkt benaktinos i underkäksgrenen så behandlades djuret med Baytril i 12 dagar men då djuret inte svarade på terapin så avlivades det. De övriga 7 djuren med diagnosen benaktinos, bedömdes ha en så dålig prognos att samtliga avlivades utan att det sattes in någon behandling. Några av dessa djur

obducerades senare och det visade sig då att i ett fall var det inte benaktinos utan ett ameloblastom (tumör som utgår från tandanlag). Detta djur ingår inte i figur 2 nedan.

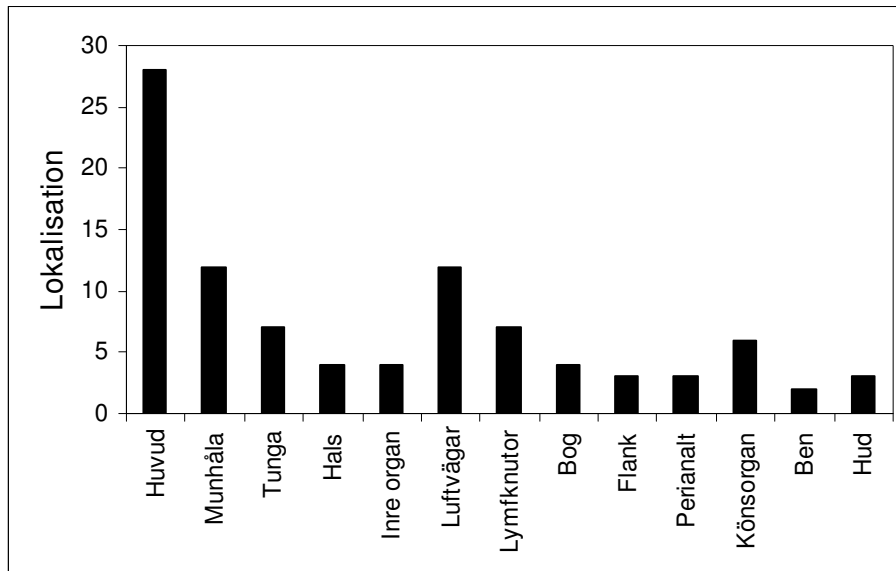
Utav de 49 djur som fick diagnosen mjukdelsaktinos bedömdes 14 stycken ha en så dålig prognos att de avlivades utan åtgärd. Ytterligare 6 stycken avlivades efter att dessa inte svarat på den insatta behandlingen. I ett fall av mjukdelsaktinos med konstaterad infektion av *Actinobacillus lignieresii* sattes det dock aldrig in någon behandling, utan djuret skickades hem på djurägarens begäran. Utav de remitterade fallen så kom 13 stycken från besättningar som hade drabbats av flera fall av aktinos och av dessa så var 6 gårdar konstaterat BVD fria.



Figur 2. Aktinosdiagnoser på idisslarmedicin KV, SLU

De djur som behandlades på kliniken uppvisade ofta många aktinosförändringar i flera olika delar av kroppen – se figur 3. De flesta förändringarna var koncentrerade till huvud och halsregionen. Ibland fanns det också en tydlig anamnes där det gick att konstatera en trolig primär skada, ex. efter normalkastration eller i nässkiljeväggen runt nosringen hos en tjur. Ofta återfanns det äldre sårskador inne i munnens mjukdelar ffa på kindernas insida, i svalget eller i gomtaket. Många gånger gick det inte att fastställa primärorsak. De sjukliga förändringarnas lokalisation eller om det fanns multipla förändringar verkar inte heller vara avgörande för prognosen.





Figur 3. Placering av granuloma förändringar

Kirurgiska ingrepp utfördes i 19 fall men i 2 av dessa ledde inte ingreppet till att djuret tillfrisknade utan de avlivades. Kirurgen omfattar allt från öppnande av ytliga granulom för dränage och sårvård till avlägsnande av nybildningar på 1-2 dm omkrets. Det genomfördes även avancerade ingrepp där granulom i svalg och gomtak avlägsnades med goda resultat. Samtliga kirurgiska ingrepp kombinerades även med medicinsk terapi.

Den medicinska terapin för aktinopatier har förändrats med tiden. Längre förordades olika jodlösningar och då särskilt preparatet Micoiodina som förstahands val vid aktinos behandling men även kaliumjodid per os. Micoiodina användes framförallt intravenöst men kombinerades oftast med en understödande deponering i granulationsvävnaden. Det var en behandling som sedan följdes upp en eller flera gånger tills dess att granulomen minskat väsentligt i omfång eller att patienten uppvisade tecken på jodism. Senare kombinerades jodbehandlingen med antibiotika av olika slag. Micoiodina har sedan några år utgått från den svenska marknaden pga avsaknad av MRL värde. I dag behandlas aktinos med antibiotika, ibland i kombination med kaliumjodid per os. Kirurgi förekommer i kombination med antibiotikaterapi. Jod används fortfarande i form av Jodopax vid sårtvätt.

De olika formerna av antibiotika som man har använt vid idisslarkliniken IME, KV, SLU mellan åren 1991 och 2005.

Tetracyclin : Engemycin, Terramycin, Oxyject

Kinolon : Baytril

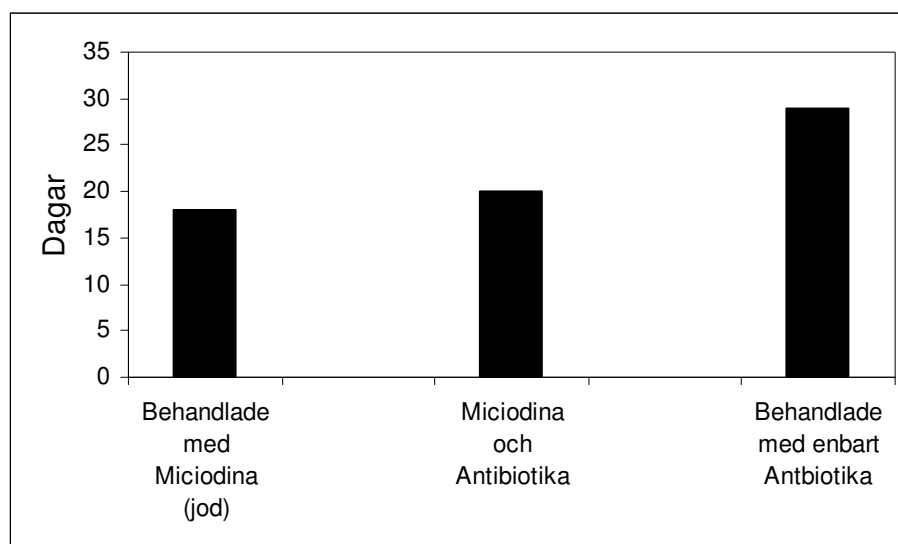
Penicillin : Ethacilin, Procillin

I tabell 1 redovisas dels hur många djur som under den aktuella tidsperioden behandlades med de olika preparaten samt hur väl dessa djur svarade på insatt terapi.

Tabell 1. Preparat vid behandling av aktinosterapi

PREPARAT	ANTAL AVLIVAD HEM		
Jod	10	0	10
Jod + Kinolon	8	1	7
Jod + Penicillin	3	1	2
Jod + Tetracyklin	5	1	4
Jod + Penicillin + Tetracyklin	2	0	2
Jod + Kinolon + Tetracyklin	2	0	2
Kinolon	3	1	2
Kinolon + Penicillin	1	0	1
Penicillin	2	2	0

I figur 4 nedan presenteras de olika terapialternativen för de aktinospatienter som kunde sändas hem efter behandling och redovisar den genomsnittstid som dessa djur varit inskrivet på kliniken. Det framgår att de olika terapimetoderna skiljer sig rätt väsentligt åt.



Figur 4. Antal inläggande dagar på IME kliniken i förhållande till terapialternativ.

## DISKUSSION

Enligt all tillgänglig litteratur verkar tidsaspekten mellan att diagnosen ställs och behandling sätts in vara mycket betydelsefull för att inte säga avgörande för prognosen. Men i det redovisade materialet från IME är det omöjligt att urskilja ett faktiskt värde för tidsfaktorn eftersom det sällan framgår hur länge djuren har uppvisat symtom hemma på gården innan de remitterats till kliniken. Inte heller går det att med säkerhet jämföra djurens allmäntillstånd i övrigt. De djur som redan när de remitterades till kliniken hade ett så pass dåligt allmäntillstånd att prognosen var dålig får räknas till den grupp som avlivades utan insatt behandling. Men olika veterinärer ute på fältet och olika behandlingsstrategier under dessa 15 år gör det svårt att i efterhand få ett riktigt objektiva jämförelsematerial. Ett relativt objektiva sätt att jämföra olika terapier är dock att dels se om djuret svarat på behandlingen eller om djuret avlivats, dels att se till hur lång tid djuret varit inskrivet på kliniken. Samtidigt som man har bytt behandlingsmetoder så har antalet dagar, som aktinospatienterna varit inskrivna på kliniken ökat. Om man ser till den insatta behandlingen på mjukdelsaktinos och sätter den behandlingen i relation till antal ineliggande dagar så får man en uppskattning av hur tidseffektiv behandlingen synes vara. Även om aktinos inte är något stort sjukdomsproblem i Sverige som helhet så kan det bli synnerligen kostsamt för den enskilde djurägaren, med dyra mediciner och långa behandlingstider.

Eftersom både *Actinomyces bovis* och *Actinobacillus lignerisii* är normala kommensalier hos nötkreatur så är det helt omöjligt att utrota agens till sjukdomen aktinos. Med tanke på hur pass sporadiskt sjukdomen förekommer så verkar det inte heller vara ekonomiskt försvarbart att försöka utarbeta ett vaccinationsprogram. Och med tanke på hur dåligt som djurets egna antikroppar tycks fungera som försvar mot agens är det dessutom mycket tveksamt om det ens är möjligt att utveckla ett vaccin i detta fall.

Vad som däremot är fullt möjligt är att se över skötselrutinerna för djuren för att i möjligaste mån förhindra att agens får tillträde till djupare liggande vävnader och orsaka sjukdom. Dels bör man se över sina utfodringsrutiner och undvika att fodra med dåligt, torrt, stickigt och med grus kontaminerat foder som kan orsaka sår och andra skador i munnens slemhinnor. Dels bör man se till att inhysa djuren så att de inte kommer åt att skada sig själva eller varandra. Kontrollera samtliga inredningsdetaljer, som avskiljningsbås, foderbord och dylikt och undvik material som kan leda till att djuren kan få i sig flisor eller stickor antingen via munnen eller via huden; något som i sin tur kan orsaka småsår där bakterierna kan tränga in.

Det är också viktigt att ge djuren tillräckligt med golvutrymme och plats nog för att röra sig naturligt och att lägga sig ner i fred. Vid gruppindelningen måste man vara observant och noga för att undvika problem med rangskillnader som stressar lågdominanta djur och skapar oro i gruppen. Utfodringsrutiner måste ge alla djuren i gruppen tillfälle att äta och dricka samtidigt.

Har man djur med symptom skall dessa genast isoleras från den övriga flocken för att inte överföra smitta via exsudat på hud, mark eller via inredning i stallarna.

Att sätta in en så radikal behandling mot benaktinos som man gjorde i det redovisade försöket i USA är inte möjligt i Sverige. Vi har mycket långtgående regler för medicinsk behandling av livsmedelsproducerande djur som utesluter

kvicksilverbehandling. Det är dessutom svårt att så här i efterhand avgöra om kombinationen av natriumjodid och fenyلكvicksilvernitrat var avgörande för det lyckade slutresultatet eller om något av preparaten var och en för sig hade gett samma resultat. Fenyلكvicksilvernitrat är väldigt lite dokumenterat i Sverige där denna kemiska förening förekommer i vissa humana vacciner, dock inte i vacciner som används till barn.

Man borde däremot få möjlighet att använda ett jodpreparat med samma förväntade effekt som Micoiodina (Iodotrimetylamino- $\beta$ -hydr.propan). Jod som terapi mot aktinos verkar vara det mest effektiva medlet och används fortfarande i många länder bla Danmark (Enemark,2006).

Hos människa har flera fall rapporterats med akut suppurativ bronchopneumoni som förorsakats av infekterade bitskador från häst och får infekterade med *Actinobacillus lignieresii* (Carter & Wise,2004).

När man handskas med djur som är drabbade av aktinos är det mycket viktigt att komma ihåg att vi själva kan smittas, även om detta är mindre vanligt. Vi bör dock tänka på smittrisen, framför allt när vi beaktar hur svårt det kan vara att sätta in en adekvat behandling!

## TACK

Många tack till mina handledare Arne Persson och Stefan Alenius för ett enastående tålamod.

För all extra hjälp med planering och tid på ambulatoriska kliniken har jag också ett speciellt tack att skicka till Arne Persson; utan dig ingen examen.

Är även tack skyldig för all hjälp från annan personal på SLU, Kerstin Berglund, på IME, KV, klinikveterinärerna vid ambulatoriska kliniken, veterinärer vid patogen SLU och personalen på SLU biblioteket samt veterinär Nils-Åke Fag, SJV.

## REFERENSLITTERATUR

Adams H.R. 2001."Veterinary Pharmacology and Therapeutics" 8.edition. s.784-786. Iowa State University Press.USA

Andrews A.H, Blowey R.W, Boyd H, Eddy R.G. 2004. "Bovine Medicine Disease and Husbandry of Cattle". 2.edition. s. 822-825. Blacwell Sience UK

Campell S.G. BVMS, MVSC, PhD, Whitlock R.H DVM,PhD, Timoney J.F MVB,PhD,Underwood DVM. 1975. An Unusual Epizootic of Actinobacillosis in Dairy Heifers " J.Am.Vet.Med.Assoc."166 (6)mars 15 s.604-606.

Carter G.R.,Wise D.J.,2004. "Essentials of Veterinary Bacteriology and Mycology" 6. edition s. 143-144, 199-200. Iowa State Press. USA

Enemark J. Dyrlaage, lektor, ph.d, Dip ECBHM 2006. Den Kongelige Veterinær- og Landbohøjskole (KVL) Danmark. mailkontakt

Fag N.Å, 2006 Statens Jordbruksverk mailkontakt

Howard & Smith. 1999. "Current Veterinary Therapy Food Animal Practice" s.348-350, 726. Sanders Company.

Jacobsson S.O professor idisslarmedicin SLU 1993 stenciler av föreläsningar veterinär studenter.

Jubb.K.U.F., Kennedy.P.C., Palmer.N., 1993. "Pathology of Domestic Animals" 4 edition vol. 1, 2,3 s.19-20, 105-108, 502-503. Academic Press Inc.

Mc Gavin M.D., Carlton W.W, Zachary J.F, 2001. "Thomson's Special Veterinary Pathology." s.9, 475, 699 Mossby Inc.

Melin A, 1991 "Aktinos hos nötkreatur i Sverige "s.4

Nausbaum S.R,D.V.M. 1965. "Vet Med Small Animal Clin" sept 60 s.888, 893

Prescott J.F, Baggot J.D, Walker R.D, 2000. "Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine" 3.edition s.587 Iowa State University Press USA.

Quinn P.J, Marken B.K, Carter M.E, Donnelly W.J, Leonard F.C 2002."Veterinary Microbiology and Microbial Disease" s. 64-67, 131-134 Blackwell Science Ltd.

Radostitis O.M, Gay C.C, Blood D.C, Hinchcliff K.W. 2000. "Veterinary Medicine" 9.edition s.935-937 W.B.Saunders Company Ltd.

Rebhun C.W 1995 "Diseases of Dairy Cattle" s. 67-68, 185-189, 444-445  
Williams & Wilkins

Rycroft A.N, Garside L.H, 2000. "The veterinary Journal" vol.159 nr.1 s.18-20 UK  
Cambridge University Press.

Sneath P.H.A, Mair N.S, Sharpe M.E, Holt J.C. 1989. "Bergey's Manual of Systemic Bacteriology" vol.2. s.1407-1415. Williams & Wilkins

SMHI 2006 nederbördsstatistik på nätet

Ultuna Veterinärmedicinska Fakulteten 1991-2005 Journaler Medicin II.