



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Betydelse av primär och sekundär fotosensibilitet samt förebyggande åtgärder

Elin Tillnert

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp
Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 80
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap
Uppsala 2011



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Betydelse av primär och sekundär fotosensibilitet samt förebyggande åtgärder

Importance and prevention of primary and secondary photosensitization

Elin Tillnert

Handledare:

Jens Jung, SLU, Institutionen för husdjurens miljö och hälsa

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2011

Omslagsbild: -

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2011: 80
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Fotosensibilitet, fototoxisk, lantadene, hypericin, dermatit, fotofobi

Key words: Photosensitization, Facial ezema, phototoxic, Lantana camara, dermatitis, photofobic

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING	3
MATERIAL OCH METODER	3
LITTERATURÖVERSIKT	3
Olika typer av fotosensibilitet.....	3
Toxin – överlevnadsstrategi för växter	5
Stor variation av toxinhalt	5
Pithomyces chartarum – Facial ezema	6
Lantana camara.....	9
DISKUSSION	10
Utbredning	10
Ekonomiska och djurväl-färdsproblem.....	10
Förebyggande arbete idag.....	10
Framtidens forskning.....	11
Tillräcklig eller bristfällig forskning?.....	11
Behandling.....	12
REFERENSLISTA.....	12

SAMMANFATTNING

Fotosensibilitet delas in i tre grupper där typ I (primär fotosensibilitet) och typ III (sekundär/hepatisk fotosensibilitet) till stor del beror av toxiner som växtätare får i sig oralt via födan. Typ II är en ärftlig form och diskuteras därför ej i denna uppsats.

Sjukdomen ger dermatit (hudinflammation) på opigmenterad och tunnbehårad hud samt ett fotofobiskt beteende hos djuren. Den sekundära fotosensibiliteten skiljer sig genom att de drabbade djuren får leverskador vilket kan leda till dödsfall. Både kliniskt och subkliniskt drabbade djur får nedsatt produktivitet vilket leder till stora ekonomiska förluster

Fotosensibilitet är en vidt spridd åkomma då det finns många olika fototoxiska växter samt mykotoxiner runt om i hela världen. Det är dock svårt att uppskatta risker av olika beten då halterna av toxiner och förekomsten av svampväxt kan variera beroende på många variabler. Det finns även stora skillnader i motståndskraft hos olika däggdjur ända från artnivå till individuell nivå.

Det saknas mycket forskning inom detta område för att på ett bra och enkelt sätt kunna förebygga utbrott av fotosensibilitet. Idag finns det metoder som används mot vissa specifika växter samt att man genom senare forskning närmar sig nya lösningar. Merparten av det förebyggande arbetet sker dock fortfarande genom försök att styra betesflödet och därmed undvika riskområden som i sig är mycket svåra att förutse. Det finns idag ingen speciell behandling mot fotosensibilitet. Det man gör är att flytta djuren från det toxiska betet och skydda dem från UV-strålning.

SUMMARY

Photosensitivity is divided into three different groups where type I (primary photosensitivity) and type III (secondary photosensitivity) is largely due to toxins that herbivores will consume by oral intake. Type II is an inherited form and therefore not discussed in this thesis.

The disease gives dermatitis (inflammation of the skin) in non pigmented and poorly furnished skin and the animal shows a photophobic behaviour. The secondary photosensitivity differs in that the affected animals have liver damage which might lead to death. Both clinical and subclinical affected animals may get reduced productivity resulting in great economic losses.

Photosensitivity is a widespread condition because there are many different phototoxic plant species and mycotoxins worldwide. However, it is difficult to assess the risks of various baits since the levels of toxins and the presence of fungal growth may vary depending of many variables. There are also large differences in resistance among different mammals all the way from species to the individual level.

There is a lack of much research in this area to find a good and easy way to prevent outbreaks of photosensitivity. Today, there are methods used against some specific plant species and we are through recent research approaching new solutions. Most of the preventive work is still in attempts to control the grazing flow and thus avoid the risk areas which are very difficult to predict. There is currently no specific treatment for photosensitivity, instead are animals moved from the toxic bait and protected from UV radiation.

INLEDNING

Primär och sekundär fotosensibilitet är de formerna av fotosensibilitet som beror på oralt intag av fototoxiska ämnen via växter. Det finns många olika varianter av fotosensibilitet med mycket varierande allvarlighetsgrader. Primär fotosensibilitet ger främst dermatit (hudinflammation) och fotofobi medan sekundär fotosensibilitet även ger leverskador och har i många fall en dödlig utgång. Sjukdomen beror av att djuren får i sig fototoxiska ämnen via födan som sedan antingen går direkt ut i huden eller som skadar levern som sedan leder till ackumulering av det fototoxiska ämnet phylloerythrin i kroppen. När dessa ämnen reagerar med UV-strålning ges milda till kraftiga hudskador.

Syftet med denna litteraturstudie är att titta på hur vida spridd denna åkomma är runt om i världen samt om den utgör något större problem för djur och djurhållare. Med andra ord, är detta en sjukdom som bara påverkar djurens välfärd eller innebär den även betydelsefulla ekonomiska problem? Studien undersöker även följande frågeställningar:

- Vilka olika metoder används idag för att förebygga utbrott av viktiga fotosensibilitetsjukdomar?
- Vad ger den senaste forskningen för möjliga åtgärder framöver?
- Hur beter man sig idag för att bota drabbade djur?

MATERIAL OCH METODER

För att få en överblick av ämnet sökte jag allmän information i läroböcker inom veterinärmedicinsk patologi samt via sökmotorn Google där jag bland annat fann en användbar sida med sökorden: phototoxic, plants, dermatit.

Informationssökning skedde sedan via databasen PubMed med till en början breda sökord:

- (primary OR secondary OR hepatogenous) AND (photosensitization OR photosensitivity) AND plants
- (photosensitization OR photosensitivity) AND cattle

Efter att ha läst in mig en del i ämnet började jag söka med snävare kriterier:

- Lantana poisoning
- Variation AND hypericin
- Phototoxic AND herbivore
- Facial eczema AND sheep
- *Lantana camara* AND lantadene

LITTERATURÖVERSIKT

Olika typer av fotosensibilitet

Fotosensibilitet brukar delas in i tre olika grupper beroende på sjukdomens bakomliggande orsak. Den delas in i Primär fotosensibilitet (typ I), Congenital fotosensibilitet (typ II) och Sekundär fotosensibilitet (typ III) (McGavin & Zachary, 2007).

Primär fotosensibilitet beror vanligen på de fototoxiska ämnena helianthone eller furocoumarin pigment som finns i vissa växter. Vid oralt intag tas dessa ämnen upp i digestionskanalen och tar sig vidare ut i huden där de ansamlas och utför sin skadliga verkan (McGavin & Zachary, 2007).

Det kan bildas två olika former av furocoumariner i naturen; linjära och kantiga. Linjära furocoumariner uppkommer då man genom kondensering får en sammanlänkning av 3'2'furan bindningen till 6,7 coumarin bindningen. Dessa ämnen kallas psoralener och är den mest fototoxiska gruppen av furocoumariner. De kantiga furocoumarinerna bildas då furano-coumarin kondenseringen ger sammanlänkning mellan 3'2'furan bindningen och 7,8 coumarin bindningen. Dessa kallas ageliciner och är vanligen inte fototoxiska med undantag för pimpinellin som finns i genuset *Heracleum* (The Internet Dermatology Society, 2009).

Furocoumarin-pigment kan även bilda phytoalexiner (t.ex. psoralen) vilket sker i vissa växter som en skyddsreflex vid svampangrepp och andra skador. Man har vid svampangripna palsternackor och selleri sett fall av phytophotokontakt-dermatit (fotosensitiserings av huden på grund av direktkontakt med fototoxiskt ämne) då detta ämne absorberats av huden och sedan utsatts för UV-ljus (McGavin & Zachary, 2007).

Psoralener regleras främst med UVA strålning då de har ett absorptionsstopp vid 300 nm. Då psoralen absorberar UV-strålning kan de ske en syreberoende (fotodynamisk) eller en syreoberoende reaktion. Den syreberoende reaktionen leder till kovalenta bindningar mellan nukleärt DNA och psoralenmolekylen medan den syreberoende reaktionen ger reaktiva syremolekyler då psoralen interagerar med syre (The Internet Dermatology Society, 2009).

I *Hypericum perforatum* (johannesört) finns hypericin och i *Fagopyrum esculentum* (bovete) finns fagopyrin. Båda dessa är exempel på helianthone pigment som är röd-flourucerande pigment. I *Cymopterus watsonii*, *Ammi majus* (slöjsilja) och *Thamnosma texana* finns psoralener som fotodynamiskt ämne (McGavin & Zachary, 2007).

Congenital fotosensibilitet beror vanligen på en ärftlig enzymdefekt som leder till en felaktig metabolism av porfyrin som i sig resulterar i en ackumulering av fototoxiska ämnen i blod och vävnad (McGavin & Zachary, 2007).

Sekundär-, även kallad hepatogen-fotosensibilitet, beror på en defekt i utsöndringen av galla, antingen via leverskador eller tex obstruktion (stopp) i gallgången. Då gallan ej utsöndras i tillräcklig grad ackumuleras phylloerythrin i kroppen, detta är en fotodynamisk porfyrin. Phylloerytrin bildas vid mikroorganismers nedbrytning av klorofyll i tarmen (McGavin & Zachary, 2007). Eftersom denna form beror av problem med utsöndring av gallan ser man nästan alltid någon nivå av ikterus. Även coronitis (inflammation i kronranden) ses i de flesta fall (Kellerman & Coetzer, 1985). Hepatogen fotosensibilitet kan drabba alla som har en påverkad gallutsöndring samtidigt som de lever på en klorofyllrik diet i samband med UV-strålning, åkomman är dock vanligast sedd hos herbivorer. Bland de fall där leverskadan beror på digererade växter handlar det vanligen om *Lantana camara* (eldkrona), *Tribulis terrestris* eller mykotoxiner ex. sporidesmin. Även andra växter, ex. de som innehåller pyrrolizidine

alkaloider, ger leverskador och kan ligga bakom en hepatogen fotosensibilisering (McGavin & Zachary, 2007).

Toxin – överlevnadsstrategi för växter

Cheeke (1995) skriver om hur växter i stor utsträckning har kemiskt försvar som drivs på och utvecklas främst efter insekts och mikrotryck. Grässorter har däremot mycket mer sällan ett kemiskt försvar utan verkar ha samutvecklats ihop med kraftig betning av stora däggdjur och klarar trots nedbetningen sin överlevnad bra pga sitt växtsätt. Gräs kan dock leva i ömsesidiga relationer med svampar. Gräset ger svampen en bra omgivning att frodas i och i sin tur får gräset ett skydd mot växtätare via svampens mykotoxiner. När svampen lever helt inom växten som de i många fall gör kallas de endofyter (Cheeke, 1995).

Stor variation av toxinhalt

Viktigt att ha i åtanke är att mängden gift i olika växter inte är konstant. Mängden gift är i stor utsträckning beroende av olika faktorer i omgivningen såsom t.ex. väder och parasittryck. Zangerl & Berenbaum (2005) visade hur mängden furocoumariner varierar i palsternackor beroende på angreppstrycket ifrån dess största predator *Depressaria pastinacella* (parsnip webworm). Man har sett att palsternackor i Amerika har haft en relevant lägre halt furocoumariner än de som växer i Europa. Skillnaden är att *D. pastinacella* inte har funnits i Amerika och inte heller andra viktiga predatorer. Palsternackorna verkar då ha gjort avkall på den kostsamma produktionen av gift då ingen selektion skett efter hur bra de står emot angrepp. De har då kunnat lägga sina resurser på att växa istället. Idag finns dock *D. pastinacella* i Amerika och har utgjort ett viktigt selektionstryck mot palsternackor sedan 1880-talet och man har då även sett att halterna furocoumariner tydligt ökat i växterna, t.ex. den mycket potenta fototoxiska ämnet bergapten. Dessa variationer är en orsak till att det inte är helt enkelt att förutspå utbrott av fotosensibilitet (Zangerl & Berenbaum, 2005).

Morton & Campbell (1997) undersökte kålväxternas påverkan på mjölkkor. De tittade på frekvensen av olika sjukdomar hos mjölkkor betande Brassica i sydöstra Australien och den vanligaste diagnosen var fotosensibilitet. De tittade även på flera riskfaktorer som man trodde kunde påverka sjukdomsincidensen vid bete av Brassica så som övermogen skörd, vissen skörd, antal betande djur, daglig mjölmängd per ko under betestiden, skillnader i tidiga och sena betesperioder mm. De enda relevanta korrelerande riskerna man fann var att användning of nitrogena gödningsmedel till Brassica skördar verkade öka risken för fotosensibilitet och även att dålig skörd, beroende av bristfälligt regn under sena våren och sommaren, verkade öka risken. Det krävs dock vidare forskning för att säkerställa dessa samband (Morton & Campbell, 1997).

Hypericum perforatum (johannesört) växer ursprungligen i Europa, Nordafrika och Asien men finns även i bla. Australien, Nya Zeeland, Sydafrika och andra tempererade regioner. *H. perforatum* har setts ge fotosensibilitet hos får, nötkreatur och hästar (Southwell & Bourke, 2001). Southwell & Bourke (2001) fann att blommorna hos johannesört innehåller mer hypericin än växtens blad och stam samt att den tätbladiga varianten har högre halt (5190ppm) än den bredbladiga typen (40ppm). Man såg den lägsta nivån av hypericin under vintern medan halten vid vår och en ny tillväxtssäsong med blommax ökade fort för att sedan

nå en topp under tidig sommar när blomningen nästan var klar och fruktkapslarna bildades. De totala hypericinnivåerna sänktes när blommorna ramlade av och kapslarna mognade. Under hösten minskade nivåerna stadigt för att sedan nå sitt minimum igen under vintern. Under den andra årscykeln i studien uppmättes högre nivåer under sommaren i båda biotyperna. Skillnaden var att det senare året innehöll mer regn, lägre medelvärde för soltimmar och lägre daglig maxtemperatur. Den tätbladiga sorten innehöll 75% högre värden under sommarens blomstringtopp och hade även en långsammare sänkning av koncentrationen under hösten. Frosten kom mycket tidigare där den bredbladiga varianten växte (lågt liggande platt bäckområde med dåligt luftdränage) gentemot den tätbladiga sorten som växer högt på sluttningar med bra luftflöde. Southwell & Bourke (2001) anser att 160-200 ppm är ett säkert bete för merinofår som inte är dräktiga eller lakterande och som har fyramånaders ull. Detta motsvarar i Australien perioden juli till september för den bredbladiga arten och kan förlängas några veckor vid bra klimat samt perioden juli till september för den tätbladiga typen, men periodens längd minskas vid blöta år (Southwell & Bourke, 2001).

Lee et al. (2009) undersökte mängden steroidala saponiner i *Panicum virgatum* (switchgrass). *P. virgatum* är en polymorf art med två distinkta ekotyper, lågland och högland, samt två ploidinivåer (uppsättning av kromosomer), tetraploid (36 kromosomer) och oktaploid (72 kromosomer). Låglandstypen hittas bl.a. vid strandmark. Höglandstypen växer på högland där de ej utsätts för vattenflöde. De förädlade varianterna trailblazer och cave-in-rock är höglands oktaploider och har mycket låga eller inga mätbara halter av saponin c. Summer är en höglands tetraploid och hade intermediära halter av saponin c. Kanlow är låglands tetraploid och visade de högsta halterna saponin c. Alla utom Kanlow hade ungefär samma totalkoncentration av saponin b medan kanlow hade en total koncentration som låg högre. Man ser här att växtens toxinbild varierar beroende på ekotyp och ploidinivå (Lee et al., 2009).

Pithomyces chartarum – Facial ezema

Svampen *Pithomyces chartarum* har setts orsaka sekundär fotosensibilitet och ger sjukdomen facial ezema (FE) hos får, nöt, get och hjortdjur (Phua et al., 2008). Det är ett problem främst i varmare länder så som Australien och Sydafrika (Smith, 2000). Dock sägs FE orsaka störst skada på Nya Zeelands nöt och fårindustri (Cheeke, 1995). Sjukdomen estimeras kosta Nya Zeeland ca 63M NZD årligen (Phua et al., 2008). En NZD motsvarar i augusti 2011 5,539 Skr (Sveriges Riksbank, 2011).

Svampen hittas vanligen på beten dominerade av Ryegrass (Smith, 2000). *Pithomyces chartarum* lever som en saprofytt på dött växtmaterial och bildar under förmånlig väderlek ett stort antal konidier som innehåller sporidesmin som är ett potent hepatotoxin. Dock finns det även icke patogena stammar av *P. chartarum*. Konidierna sprider sig med vind och vatten till omgivande levande växter och kan då intas oralt av betande djur (Kellerman & Coetzer, 1985). Enligt Cheeke (1995) tror man att sporidesmin utgör sin hepatotoxiska effekt genom att bidra till bildning av fria radikaler intracellulärt i levern som i sin tur bildar superoxidradikaler genom att reagera med molekyllärt syre. Dessa superoxidradikaler ger leverskador då de verkar som kraftfulla oxideringsagenter (Cheeke, 1995). Sporidesmin ansamlas även i gallan där den kan ge allvarlig eller obstruktiv nekrotiserande kolangit (Smith, 2000). En del

sporidesmin utsöndras även via urin och kan vid stora doser orsaka ödem och mucösa blödningar i urinblåsan (Ozmen et al., 2008).

Facial ezema visar sig främst som kraftig dermatit (hudinflammation) på ljushyade och tunnhåriga områden så som huvud och spenar (Cheeke, 1995). Man ser även symptom som rastlöshet och fotofobi (Ozmen et al., 2008) samt att åkomsten ger en kraftigt nedsatt produktivitet, t.ex nedsatt fertilitet hos får (Cheeke, 1995).

Det som skiljer *P. chartarum* i Nya Zeeland från andra länder och gör att de är i högre grad drabbade av sjukdomsutbrott anser man beror på att hela 95% av *P. chartarums* stammar är toxiska där (Phua et al., 2008).

I Nya Zeeland har det sedan ett stort utbrott av FE 1938 bedrivits regelbunden forskning runt sjukdomen genom ett speciellt FE forskningsprogram (Phua et al., 2008). Man har arbetat främst med att försöka förebygga utbrott genom att konkurrera ut de toxiska stammarna av *P. chartarum* och plantera ut isolat av icke toxiska stammar på beten. Man försökte även att använda grödor varpå *P. chartarum* ej växer till samt att man med hjälp av svampsporsräkning under de mest drabbade perioderna förflyttat djuren för att undvika beten med högt smittryck (Phua et al., 2008). Man har även försökt undvika svårt drabbade beten genom att styra betesflödet utefter väderlek. Man har sett att regn följt av varmt väder (dygn med minimitemp på 12 grader) predisponerar utbrott, dock har denna metod visat sig fungera sämre än svampsporsräkningen. Användning av Benzimidazole fungicider har även visat på minskad tillväxt av *P. chartarum* (Kellerman & Coetzer, 1985). I Nya Zeeland driver man genom ett särskilt program även avel för att få fram resistenta djur. Idag styrs denna avel av ”prestationsurval” vilket betyder att man utsätter djuren för sporidesmin och på så sätt ser vilka som reagerar minst på toxinet. Reaktionen hos djuren mäts antingen genom obduktion där man utvärderar leverskadorna direkt eller genom blodprov där man mäter serumvärdena på gammaglutamyl transferas (GGT) och ibland även serumvärdena av leverenzymet glutamat dehydrogenas (GDH) som en säkerhetskontroll av GGT-värdet (Phua et al., 2008). Både GGT och GDH har visat sig vara korrelerade till nivån av leverskador. Metoden med ”prestationsurval” har dock en betydande svaghet då det är problematiskt att testa tackorna eftersom man då riskerar nedsatt fertilitet till följd av toxinexponeringen. Det finns idag en FE-resistans inom fårrasen Ramneys som estimeras ha en nedärvningsförmåga på mellan 0,4 till 0,6 (Phua et al., 2008).

Phua et al. (2008) utförde ett genom-scan experiment för att hitta kvantitativa trait loci (QTL). Experimentet var utformat för att hitta de QTL som hade stor inverkan på FE resistensen, dock ej för att även hitta loci med mindre inverkan. Man fann dock att OAR3 QTL tillsammans med troligen flertalet mindre kraftfullt inverkan QTL påverkar resistensen mot FE. Mer forskning behövs dock för att få fram en bra metod för att utforma ett DNA test med vilket man kan mäta känsligheten mot FE hos individer (Phua et al., 2008).

Man har sett att koppar kraftigt katalyserar oxidationen av sporidesmin. Zink används rutinmässigt i fodret i Nya Zeeland för att motverka sporidesmintoxicos, detta ska motverka absorptionen av koppar i tarmen. Man har sett en stor variation mellan arter i motståndskraft

gentemot sporidesmintoxicos, getter är mycket tåligare än får och man ser även skillnader inom olika får och nötraser (Cheeke, 1995).

Bennison et al. (2010) har tittat på hur olika zinksupplement påverkar GGT nivåerna i blodet hos får som hålls på beten med *P. chartarum*. Man tittade på zinkoxid samt elementärt zink-metallpulver distribuerat i depåkapslar i våmmen. Ofta kan man se att får har höga nivåer av GGT utan att visa symptom på FE, detta ger dock ofta i praktiken nedsatt produktivitet. Zink tros motverka auto-oxidation av den reducerade dithiol-formen av sporidesmin. Man rekommenderar idag en dos på 20mg/kg levandevikt (Bennison et al., 2010). Dessa intraruminala ZnO depåkapsel har tagits fram då daglig dosering ofta inte är utförbart praktiskt eftersom detta gäller under 2-3 månader, när risken för FE är hög. Man fann i studien att alla olika zinksupplement gav ett skydd mot höjda GGT värden, dvs leverskador (Bennison et al., 2010). Man såg dock endast en korrelation mellan värdena av serumzink och GGT i den grupp som fick högst dos zink (kapslar innehållande 1,8g Zn/kg kroppsvikt). Däremot fann man en signifikant korrelation mellan avföringens zink-halt hos de båda grupperna som gavs elementärt zink och GGT värdena. Studien visade att det finns ett tröskelvärde gällande avföringens zinkhalt som bör överstigas för att få en skyddande effekt, detta värde fanns ligga på 250 mg/kg avföring. Det ser i denna studie ut som att zink som ges oralt skyddar mot FE oberoende av dess upptag till blodet. Huruvida stabila oabsorberbara komplex av sporidesmin bildas i våmmen eller tarmen för att sedan följa med avföringen ut vet man inte, det är dock en möjlig förklaring (Bennison et al., 2010). Man vet dock inte heller huruvida koppar spelar en roll i detta. Då Zn visat sig hämma upptag av Cu som i sig verkar som en kraftig katalysator för auto-oxidations reaktionen av reducerat sporidesmin. Studien visade även att metall-zink ger ett bevisat skydd mot FE. Liknande resultat som i denna studie har även setts på kalvar (Bennison et al., 2010).

Smith (2000) har visat att FE är väldigt viktig både ekonomiskt och djurvälståndsmässigt. Man har undersökt effekter på får vid olika doser samt olika tidsförhållanden av sporidesmin A. Man har tidigare påvisat stress hos kliniskt drabbade djur via uppmätta kortisolnivåer i blodet. De första kliniska fallen sågs redan efter 2-3dagar, medan det i stort sett tog minst 12 doser (0,8 mg/kg kroppsvikt) innan djuren insjuknade kliniskt. Den här studien visar dock även på minskad viktuppgång och lägre hudvikt vid slakt på får doserade endast 0,2 mg/kg kroppsvikt (motsvarar 8 veckor på bete med sporberäkning på 40000 sporer/g bete) . Organpåverkan sågs i många inre organ både hos kliniskt och subkliniskt påverkade djur, t.ex. gick djuren i gruppen som gavs 0,4 mg/kg kroppsvikt (motsvarar 80000 sporer/g bete i 8 veckor) upp i medel 10,6 kg mindre än kontrollgruppens individer. Ullvikten hos den här gruppen var 15,9 % lägre än kontrollgruppens. Hos de grupper som givits sporidesmin A sågs signifikanta förändringar i vikten på lever, hepatiska lymfknotor, njurar, mjälte, hjärta, binjuror och tymus. De två sistnämnda var främst förändrade hos djur som visat kliniska symptom. I beräkningen måste man även ta med att i den mest exponerade gruppen, som gavs 0,8 mg/kg kroppsvikt (motsvarar 160 000g/kg bete i 8 v) sporidesmin A dagligen, hade man en mortalitet på 66 % (Smith, 2000). I en annan studie har även mjölkproduktionen setts minska kraftigt (Ozmen et al., 2008).

Vid utbrott av FE skall djuren flyttas från betet direkt för att undvika fortsatt belastning av levern. De ska ges skydd mot solen, kallt vatten och ett bra foder. Man kan med fördel ge extra zink i fodret, detta skall dock helst ges redan i förebyggande syfte. Antibiotika kan användas för att förebygga sekundära bakterieinfektioner i huden. Även antiinflammatoriska preparat har setts ge effekt (Ozmen et al., 2008).

Lantana camara

L. camara finner man främst i de fuktiga östra delarna av Afrika och ses ge förgiftning hos nästan uteslutande nöt (Kellerman & Coetzer, 1985). Dödsfall har dock även rapporterats ifrån Nya Zeeland, Indien, Sydafrika och Australien (Singh et al., 2001). Den har små trumpetformade blommor i två olika färger som växer i täta terminala kluster och har små svarta bär. Det aktiva ämnet i *L. camara* är lantadene A som är en pentacyklisk triterpenesyra (Kellerman & Coetzer, 1985).

L. camara-förgiftning ger symptom som anorexi, illamående och fotosensibilitet (Singh et al., 2001). Makroskopiskt ser man förutom ikterus, fotodermatit, nefros och leverskador även påverkan på cecum och kolon (Kellerman & Coetzer, 1985).

Specifikt för *L. camara* förgiftning är dock ruminal stas (stopp i våmmen). McSweeney & Pass (1983) har visat att ruminal stas efter att ha gett lantana sker via en gradvis minskning i frekvens och amplitud av ruminala rörelser. Svaga förmagsrörelser finns dock infrekvent genom hela sjukdomsförloppet. Förflyttningen av digesta till tunntarmen minskar kraftigt några timmar efter intaget lantana. Man trodde förr att detta berodde på paralytisk av musklerna, dock har man sett kontraktion av musklerna vid stimulering av vagusnerven hos förgiftade får, dvs musklerna fungerar. Även det faktum att svaga magrörelser sker genom hela förloppet talar emot detta. I den här studien fann man att den ruminala stasen var relaterad till leverskadorna som är den primära skadan i förgiftningen. Plötslig minskad rörelse sågs efter 4-6 timmar som är samma tid då leverskadorna uppkommer. Hos två får såg man även skillnad i rörelse under sjukdomens gång och dessa korrelerade med plasmanivåerna av bilirubin. Man testade hypotesen och såg att hos får med denerverade leverar minskade förmagskontraktionerna inte alls lika mycket som får med friska nerver. Hos de denerverade fåren sågs inte heller den plötsliga minskningen i motilitet efter 4-6h. Man drar därmed slutsatsen att kontraktilitetsminskningen beror av nervimpulser från den skadade levern som inhiberar förmagskontraktionerna. Även den minskade aptiten verkar bero på nervimpulser från den skadade levern då de denerverade fåren behöll en dock nedsatt aptit flera dagar längre (McSweeney & Pass, 1983).

Singh et al. (2001) jämförde en grupp marsvin som fick lantadene A kapslar med en grupp som gavs lantadene A + bakterien *Alcaligenes faecalis* mot en kontrollgrupp som fick tomma kapslar. Den första gruppen visade ikterus och fotosensibilitet inom 24h medan grupp två var likvärdig med kontrollgruppen. Grupp 1 visade på hepatomegali (leverförstoring), gulaktig epidermis och krympt gallblåsa (typiska tecken på marsvin). Histologiskt såg man svällda leverceller i grupp 1 men i grupp 2 sågs inget av detta, de var lika med kontrollgruppen. Bilirubinhalten var hög i grupp 1 och normal i grupp 2. Man tittade även på flertalet markör enzymer för bla leverskador ex GPT som visade sig vara höga hos grupp 1 men grupp 2 hade

lika värden med kontrollgruppen. Dessa resultat påvisar att bakterieisolat av *A. faecalis* var effektiv i att bilda biotransformation av lantadene A till icke-toxiska produkter. Nedbrytningen skedde dock långsamt och mer studier behövs för att kunna öka hastigheten. Organismen föreslås kunna användas för rumen-genmanipulation för att på så vis kunna hantera *Lantana*-förgiftning (Singh et al., 2001).

Sharma et al. (2000) tittade på skillnader i mängden lantadene mellan unga och vuxna plantor av *L. camara* var. *aculeata*. Man fann att alla de olika pentacycliska triterpenerna fanns i lägre halt hos unga växters blad. Mängden lantadene D och C var mer än dubbel i löven hos vuxna växter. I andra studier har man även sett skillnader i olika taxa. Ex innehåller *L. camara* Common Pink-edge Red till största del lantadene A och B, man fann även mindre mängder av dessa i reducerad form. Man har sett att de taxa som är giftiga för livestock vanligen innehåller just höga halter lantadene A och B. *L. camara* Common Pink är non-toxic och innehåller varken lantadene A eller B. Arten *L. camara* Southern-Red innehåller däremot lantadene C som en mindre beståndsdel i blad och stamprover. *Lantana* blad innehåller även 22 β -hydroxyoleanonicsyra, dess funktion är dock ännu ej känd (Sharma et al., 2000).

DISKUSSION

Utbredning

Utbrott av fotosensibilitet har rapporterats från alla världsdelar vilket visar på hur pass vida spridd denna åkomma är. Dock varierar de mycket i allvarlighetsgrad, utbredning och ekonomiska förluster mellan länder och även mellan enskilda utbrott. I grund och botten verkar dessa skillnader bero på huruvida det handlar om primär eller sekundär fotosensibilitet samt vilket toxin som ligger bakom.

Ekonomiska och djurvälståndspåverkan

Primär fotosensibilitet verkar inte anses som något större problem varken ekonomiskt eller i djurvälståndssynpunkt. Dock ger även denna mildare form dermatit och fotofobi vilket utgör obehag för de drabbade djuren. När man söker efter forskning inom detta område hittar man inte särskilt mycket vilket tyder på att det inte heller verkar vara av någon större ekonomisk betydelse. Det är dock inte konstigt att denna form hamnar i skymundan av den sekundära fotosensibiliteten som även ger leverskador och därmed har en betydligt högre mortalitet.

Tittar man istället på den sekundära fotosensibiliteten finns det relativt mycket forskning, dock endast inom ett fåtal växter och toxiner. Det mest frekvent förekommande i forskningsrapporter är Facial ezema som har hög mortalitet, stort lidande för de drabbade individerna samt stora ekonomiska konsekvenser i främst Nya Zeeland. Detta återspeglas i att det finns väldigt mycket forskning inom området.

Förebyggande arbete idag

Idag arbetar man mycket med förebyggande arbete genom att försöka undvika toxiska beten. Detta är dock mycket svårt att utföra i praktiken. Trots kunskaper om vilka årstider och väderlekar som ökar risken för utbrott och metoder som sporräkning är det svårt att undvika dessa ”farliga” beten. Toxinhalter i växter beror på många fler variabler som ligger utanför människans kontroll, t.ex. UV-strålning, biotyper, predationstryck, vilken del av växten

djuren föredrar samt individuella skillnader. Även betesdjuren kan ändra betesmönster pga väder. Vid ex torka och brist på föda kan djuren tvingas beta andra delar av växter samt större mängd av växter de vanligen inte föredrar för att just dessa är mer torktåliga. Detta kan leda till högre halt intagna toxiner och utbrott på beten som vanligen anses ”säkra”.

Framtidens forskning

Idag bedrivs avel för att få fram resistentare får mot FE (Phua et al., 2008). Arbetet är dock svårt idag eftersom man har problem att testa tackorna med dagens metoder (Phua et al., 2008). Om man därmed genom vidare forskning hittar de loci som styr resistensen mot FE kan man förhoppningsvis använda genscaning i urvalsarbetet. Lyckas detta så har man ett mycket kraftigt verktyg för att skynda på aveln och få fram resistentare djur emot detta. Det skulle ge enorma ekonomiska samt djurvälståndsmässiga fördelar.

Det är mycket intressant att Singh et al. (2001) har lyckats isolera en bakterie som visat sig kunna reducera formen av lantadene A. Tanken är att detta ska kunna användas som en detoxifiering inuti djuren emot Lantana-förgiftning (Singh et al., 2001). Det krävs dock mycket vidare forskning innan detta kan gå från en teori till ett praktiskt användbart verktyg. Även detta skulle dock likt exemplet ovan leda till bättre djurvälstånd samt minskade ekonomiska förluster.

Något jag funderat på under arbetet är varför man inte hittar mer forskning om hur växterna som producerar dessa toxiner klarar sin överlevnad. Sharma et al. (2000) hittade reducerade former lantadene A och B i *Lantana camara*. Jag tolkar det som att växten i viss utsträckning själv kan inaktivera toxinet. Man undrar även hur ex *Depressaria pastinacella* klarar av sitt intag av så stora doser hypericin. Om man skulle bedriva forskning runt dessa mekanismer kanske man kan hitta lösningar och ledtrådar till hur vi ska få våra djur att hantera dessa förgiftningar.

Tillräcklig eller bristfällig forskning?

När man tittar på den forskning som är gjord inom fotosensibilitet hos djur får man ett intryck av att den sekundära formen är mkt mer frekvent förekommande. Huruvida det verkligen är sant eller om det bara är en återspeglning av forskarvärldens fokusering vet jag inte. Av vad jag har kunnat hitta så är facial ezema den mest ekonomiskt krävande formen av fotosensibilitet och det är inom detta område den största delen av forskningen bedrivs. Denna satsning har gett resultat och man har kommit en bra bit på väg i sitt förebyggande arbete. I samma grad som jag tycker att det är enormt viktigt med denna forskning så anser jag att det är synd att de mildare och mindre ekonomiskt betydande formerna av sjukdomen näst intill glöms bort inom forskningen. Medan man inom vissa sjukdomar idag forskar för att förfinna sina förebyggande metoder och behandlingar så har man inom vissa fotosensibilitetsåkommor fortfarande inte ens fastställt det orsakande fototoxiska ämnena. Jag hävdar därmed, vare sig de mildare formerna är ovanligare eller bara uppmärksammas/rapporteras i lägre utsträckning, att mycket vidare forskning behövs för att både klarlägga den totala vidden av fotosensibilitet samt att utveckla det förebyggande arbetet mot vidare utbrott.

Behandling

När det gäller behandling av fotosensibilitet verkar det mest som att man flyttar bort djuren från det toxiska betet, ser till att de får ett foder som är skonsamt mot kroppen och skyddar dem från UV-strålning. Så länge djuren hålls undan från UV-strålning uppkommer inga symptom, dvs djurens lidande minimeras. Det är viktigt att djuren tas från betet så fort som möjligt för att minimera skadorna, spec vid sekundär fotosensibilitet där det vanligen inte finns något att göra om individen redan hunnit utveckla allvarliga leverskador. Denna brist på behandling kan vara en förklaring på varför man lägger så pass mkt tid och pengar på det förebyggande arbetet.

REFERENSLISTA

- Bennison, J.J., Nottingham, R.M., Key, E.L. & Parkins, J.J. (2010). The effect of zinc oxide and elemental zinc boluses on the concentrations of Zn in serum and faeces, and on providing protection from natural *Pithomyces chartarum* challenge in sheep. *New Zealand Veterinary Journal*, 58:4, 201-206.
- Cheeke, P.R. (1995). Endogenous toxins and mycotoxins in forage grasses and their effects on livestock. *Journal of Animal Science*, 73, 909-918.
- Kellerman, T.S. & Coetzer, J.A.W. (1985). Hepatogenous Photosensitivity Diseases in South Africa. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research*, 52, 157-173.
- Lee, S.T., Mitchell, R.B., Wang, Z., Heiss, C., Gardner, D.R. & Azadi, P. (2009). Isolation, Characterization, and Quantification of Steroidal Saponins in Switchgrass (*Panicum virgatum* L.). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57, 2599–2604.
- McGavin, M. D. & Zachary, J. F. (2007). *Pathologic basis of veterinary disease*. 4. Uppl. Kina. Mosby Elsevier. 415-416.
- McSweeney, C.S. & Pass, M.A. (1983). The Mechanism Of Ruminal Stasis In Lantana-Poisoned Sheep. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*, 68, 301-313.
- Morton, J.M. & Campbell, P.H. (1997). Disease signs reported in south-eastern Australian dairy cattle while grazing *Brassica* species. *Australian Veterinary Journal*, 75:2, 109-113.
- Ozmen, O., Sahinduran, S., Haligur, M. & Albay, M.K. (2008). Clinicopathological studies on facial eczema outbreak in sheep in Southwest Turkey. *Tropical Animal Health and Production*, 40, 545–551.
- Phua, S.H., Dodds, K.G., Morris, C.A., Henry, H.M., Beattie, A.E., Garmonsway, H.G., Towers, N.R. & Crawford, A.M. (2008). A genome-screen experiment to detect quantitative trait loci affecting resistance to facial eczema disease in sheep. *Animal Genetics*, 40, 73-79.
- Sharma, O.P., Singh, A. & Sharma.S. (2000). Levels of lantadenes, bioactive pentacyclic triterpenoids, in young and mature leaves of *Lantana camara* var. *Aculeata*. *Fitoterapia*, 71, 487-491.
- Singh, A., Sharma, O.P., Kurade, N.P & Ojha, S. (2001). Detoxification of Lantana Hepatotoxin, Lantadene A, using *Alcaligenes faecalis*. *Journal of Applied Toxicology*, 21, 225–228.
- Smith, B.L. (2000). Effects of low dose rates of sporidesmin given orally to sheep. *New Zealand Veterinary Journal*, 48:6, 176-181.
- Southwell, I.A. & Bourke, C.A. (2001). Seasonal variation in hypericin content of *Hypericum perforatum* L. (St. John's Wort). *Phytochemistry*, 56, 437-441.

Sveriges Riksbank. Dagsnoteringar, valutakurser mot svenska kronor. [online] (2011-08-01).

Tillgänglig: <http://www.riksbank.se/templates/stat.aspx?id=16748>. [2011-08-20].

The Internet Dermatology Society. Phytophotodermatitis. [online] (2009-11-06)

Tillgänglig: <http://www.telemedicine.org/botanica/bot5.htm>. [2011-03-24]

Zangerl, A.R. & Berenbaum, M.R. (2005). Increase in toxicity of an invasive weed after reassociation with its coevolved herbivore. *PNAS*, 102, 15529-15532.