

ELÄINLÄÄKETIETEEN LISENSIAATIN TUTKIELMA

HEVOSTEN ”GRASS SICKNESS” – TAUTI SUOMESSA -KIRJALLISUUSKATSAUS JA POTILASTAPAUKSIA

Nina Pirinen
Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto
Eläinlääketieteellinen tiedekunta
Helsingin yliopisto
2013



Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteenosasto	
Tekijä - Författare – Author Nina Pirinen			
Työn nimi - Arbetets titel – Title Hevosten "grass sickness" - tauti Suomessa – Kirjallisuuskatsaus ja potilastapauksia			
Oppiaine - Läroämne – Subject Hevossairaudet			
Työn laji - Arbetets art – Level Tutkielma		Aika - Datum – Month and year Maaliskuu 2013	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages 38
Tiivistelmä - Referat – Abstract <p>Tämän lisensiaatin työn tarkoituksena oli perehtyä kirjallisuuskatsauksella "grass sickness" – taudin esiintyvyyteen, etiologiaan, patogeneesiin, kliinisiin löydöksiin, diagnostiikkaan, hoitoon, ennusteeseen ja ennaltaehkäisyyn sekä tehdä tutkielmana yhteenveto Suomessa esiintyneistä tapauksista.</p> <p>"Grass sickness" on merkittävä hevosten kuolleisuutta aiheuttava tauti. Tautia on tavattu ensimmäisen kerran yli 100 vuotta sitten, vuonna 1909 Skotlannin itäosissa. Tällä hetkellä tautia tavataan Iso-Britannian lisäksi myös muualla Euroopassa sekä Etelä- ja Pohjois- Amerikassa. Laajasta levinneisyydestä huolimatta taudin esiintyvyys on suurinta Iso-Britanniassa ja sen läheisyydessä.</p> <p>"Grass sickness" – taudin aiheuttajaa ei edelleenkään tiedetä. Viimeaikaisten tutkimustulosten perusteella taudin oletetaan olevan <i>C. botulinum</i> tyyppi C:n aiheuttama toksikoinfektiivinen tauti. Itse taudin syntymisen epäillään olevan monen eri tekijän summa, jossa suoliston mikrobiflooran toiminnan häiriintyminen olisi tärkeässä roolissa.</p> <p>"Grass sickness" – taudille on ominaista neuronien rappeumamuutokset erityisesti suoliston hermokimpuissa sekä autonomisen hermoston ganglioissa. Tauti voidaan jakaa keston ja oireiden vakavuuden perusteella kolmeen eri muotoon: akuutti, subakuutti ja krooninen muoto. Akuutti ja subakuutti muoto johtavat hevosen kuolemaan tai lopettamiseen. Molempien muotojen oireet ovat melko epäspesifisiä ja ne voidaan helposti yhdistää ähkyyn. Tauti luokitellaan krooniseksi oireiden kestänyt yli 7 päivää. Krooniselle muodolle on ominaista hevosen huomattava laihtuminen sekä "vintikoiramainen" ulkonäkö, eristeiset nielemisvaikeudet, huonontunut tai puuttuva ruokahalu ja ähkyoireet. Krooniseen muotoon sairastuneista noin 49% selviää. Tautiin ei ole olemassa parantavaa hoitoa tai lääkettä, vaan hoito perustuu oireiden mukaiseen tukihoitoon.</p> <p>Tutkimuksen aineistona käytettiin Yliopistollisessa hevossairaalassa hoidettuja "grass sickness" – tautiin sairastuneita hevosia. Suomessa on todettu vuosien 1999-2012 aikana 8 tautitapausta. Tapauksia on esiintynyt kahdella eteläsuomalaisella tilalla. Sairastuneista suurin osa on ollut lämminverisiä ja sukupuoleltaan tammoja. Potilaiden ikä on vaihdellut välillä 1-13 vuotta. Tapauksia on esiintynyt eniten heinäkuussa. Potilaista 5 sairastui taudin krooniseen muotoon ja 3 subakuuttiin muotoon. Tyypillisimpiä oireita olivat lihasvärinä, kohonnut sydämen lyöntitiheys ja hiljaiset suolistoaänet. Kaikki tautiin sairastuneet jouduttiin lopettamaan. Diagnoosit varmistettiin <i>post mortem</i> tehdyllä hermosolmukkeiden histopatologisella tutkimuksella.</p> <p>Johtopäätelmänä "grass sickness" – tautia on myös Suomessa. Tautitapauksia esiintyy, mutta ei ole selvää, kuinka usein ja säännöllisesti tautia toistaiseksi maassamme ilmenee. "Grass sickness" – tautiin sairastunut hevonen voidaan kliinisten oireiden perusteella helposti sekoittaa ähkyyn. Tauti tulisi erityisesti pitää mielessä ähkyhevosten erotusdiagnoositiikassa. Taudin esiintyvyydestä pidetään rekisteriä Iso-Britanniassa Animal Health Trustissa, jonne kaikki tautitapaukset olisi hyvä kirjata.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords dysfagia, "grass sickness", neuronien rappeuma, ptosis, <i>rhinitis sicca</i> , ähky			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Viikin kampuskirjasto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktör och ledare – Director and Supervisor(s) Riitta-Mari Tulamo			

SISÄLLYSLUETTELO

I. JOHDANTO.....	1
II. KIRJALLISUUSKATSAUS	3
1. Esiintyvyys.....	3
2. Epidemiologia	4
3. Etiologia.....	5
3.1 Kasvit.....	5
3.2 Sienet	6
3.3 Bakteerit.....	6
4. Patogeneesi	8
5. Kliiniset löydökset.....	8
5.1. <i>Akuutti muoto</i>	9
5.2. <i>Subakuutti muoto</i>	9
5.3. <i>Krooninen muoto</i>	10
6. Diagnostiikka	13
6.1 <i>Ante mortem-</i> diagnostiikka	13
6.1.1. <i>Laboratoriotutkimukset</i>	14
6.1.2. <i>Peritoneaalinenäyte</i>	15
6.1.3. <i>Ruokatorven varjoainekuvaus</i>	15
6.1.4. <i>Fenyyliefriinitipat</i>	16
6.1.5. <i>Ileumin biopsia</i>	17
6.2 <i>Post mortem-</i> diagnostiikka	18
6.2.1. <i>Ruumiinavaus</i>	18
6.2.2. <i>Histopatologia</i>	18
7. Hoito	19
7.1 Yleistä	19
7.2 Ruokinta ja nesteytys.....	20
7.3 Lääkkeet.....	20
7.4 Muu tukihoito.....	21
7.5 Komplikaatiot.....	21
8. Ennuste	21
9. Ennaltaehkäisy	22
III. POTILASTAPAUKSET	24

1. Tausta tiedot.....	24
2. Aineisto ja menetelmät	25
3. Tulokset	25
3.1 Perustiedot.....	26
3.2 Vuodenaika	26
3.3 Oireet ja taudin muoto	27
3.4 Toimenpiteet	27
4. Pohdinta	27
IV. KIITOKSET	30
V. KIRJALLISUUS	31

I. JOHDANTO

”Grass sickness” – tauti on merkittävä hevosten kuolleisuutta aiheuttava tauti. Tautia on tavattu ensimmäisen kerran yli 100 vuotta sitten, vuonna 1909 Skotlannin itäosassa (Tocher 1924). Tällä hetkellä tautia tavataan Iso-Britannian lisäksi myös muualla Euroopassa sekä Etelä- ja Pohjois-Amerikassa. Laajasta levinneisyydestä huolimatta taudin esiintyvyys on suurinta Iso-Britanniassa ja sen läheisyydessä. (Araya ym. 2002, Hedderson & Newton 2004, McCarthy ym. 2001, Uzal & Robles 1993, Woods & Gilmour 1991, Wright ym. 2010, Wylie & Proudman 2009).

”Grass sickness” – taudin aiheuttajaa ei tiedetä. Aiheuttajaksi on epäilty niin ravintoa, hyönteisiä, parasitteja, viruksia, bakteereja kuin myös sienten tuottamia mykotoksiineja. Viimeaikaisten tutkimustulosten perusteella taudin oletetaan olevan *C. botulinum* tyyppi C:n aiheuttama toksikoinfektiivinen tauti. (Tocher ym. 1923, Tocher 1924, Greig 1928, Hedderson & Newton 2004, Hunter ym 1999, Hunter & Poxton 2001, McCarthy ym. 2004a, Nunn ym. 2007a, Nunn ym. 2007b). Itse taudin syntymisen epäillään olevan monen eri tekijän summa, jossa suoliston mikrobiflooran toiminnan häiriintyminen olisi tärkeässä roolissa. (Edwards ym. 2010, Michl ym. 2011). *C. botulinum*in osallisuutta taudin etiologiaan on tutkittu ensimmäisen kerran jo viime vuosisadan alussa. (Tocher ym. 1923, Tocher 1924, Greig 1928).

”Grass sickness” – taudille on ominaista neuronien rappeumamuutokset erityisesti suoliston hermokimpuissa sekä autonomisen hermoston ganglioissa. Tauti voidaan jakaa keston ja oireiden vakavuuden perusteella kolmeen eri muotoon: akuutti, subakuutti ja krooninen muoto. (Doxey ym. 1991b). Akuutti muoto johtaa hevosen kuolemaan tai lopettamiseen kahden päivän sisällä oireiden alkamisesta. (Doxey ym. 1991c). Akuutille muodolle on ominaista ähkyn kaltaiset oireet. Tyypillisesti havaitaan kohonnut sydänsyke, hikoilu, lihasvärinä, hiljaiset tai puuttuvat suolistoäänet ja sekundäärinen ummetusmassa. Mahalaukku voi olla täynnä ja mahalaukun sisältöä voi tulla spontaanisti tai nenänieluletkutuksen yhteydessä. Hevosen yläluomet voivat roikkua (ptosis). (Doxey ym. 1991c, Milne 1991, Milne 1996) Subakuutissa muodossa oireet kestävät 2-7 päivää, jonka jälkeen hevonen kuolee tai joudutaan lopettamaan. Osa subakuuttiin muotoon sairastuneista voi selvitä hengissä ja tauti etenee krooniseen muotoon. (Doxey ym. 1991c). Subakuutissa muodossa oireet ovat yleensä samanlaisia kuin akuutissa muodossa mutta lievempiä. Hevosella voi esiintyä ns. kuivaa nuhaa (*rhinitis sicca*) ja nielemisvaikeuksia. Hevonen voi seistä karsinassa nurkkaan nojaten tai kaikki jalat yhdessä mahan alla. (Doxey ym. 1991c, Milne 1991,

Milne 1996) Sairauden kestänyt yli 7 päivää, se luokitellaan krooniseksi. Krooniselle muodolle on ominaista hevosen huomattava laihtuminen sekä ”vinttikoiramainen” ulkonäkö, eriaistiset nielemisvaikeudet, huonontunut tai puuttuva ruokahalu ja ähkyoireet. Myös hikoilua, lihasvärinää ja kuivaa nuhaa voidaan havaita. Karsinassa hevoset seisovat tyypillisesti etu – ja takajalat lähekkäin keskiruumiin alla ja takapäätä karsinan kulmassa. (Doxey ym. 1991c, Hudson ym. 2005, Milne 1991, Milne ym. 1994, Milne 1996, Milne & Wallis 1994, Obel 1955). Krooniseen muotoon sairastuneiden hevosten selviämisprosentti Iso-Britanniassa oli viimeisessä tutkimuksessa 49 % (Wylie ym. 2011). ”Grass sickness” - tauti diagnosoidaan luotettavimmin ileumin enteeristen neuronien histopatologisella tutkimuksella. (Scholes ym. 1993a, Scholes ym. 1993b, Milne ym. 2010).

Suomessa on todettu ”grass sickness”- tautia ensimmäisen kerran vuonna 1999 eräällä eteläsuomalaisella tallilla. Tautiin sairastui vuoden aikana useampi tallin hevosista. Viidellä sairastuneista hevosista todettiin post mortem tutkimuksissa ”grass sickness”. Samalla tilalla esiintyi myös myöhemmin, vuonna 2010, yksi varmistettu tautitapaus. ”Grass sickness” – tautia on tavattu Suomessa myös toisella eteläsuomalaisella tallilla. Vuonna 2007 tautiin toisella tallilla sairastui yksin tallin hevosista ja yksi poni. Molemmat eläimet jouduttiin lopettamaan. Kaiken kaikkiaan Suomessa on diagnosoitu ”grass sickness” 7 hevosella ja yhdellä ponilla.

Kaikki diagnoosit on varmistettu post mortem neuronien histopatologisella tutkimuksella. Tautia on kuitenkin epäilty useammalla hevosella, mutta näillä diagnoosia ei ole varmistettu.

Tämä lisensointityö sisältää kirjallisuuskatsauksen ja yhteenvedon Suomessa esiintyneistä tautitapauksista. Kirjallisuuskatsauksessa käsitellään ”grass sickness” – taudin epidemiologiaa, etiologiaa, patogeneesiä, kliinistä kuvaa, diagnostiikkaa, hoitoa, ennustetta ja ennaltaehkäisyä. Tutkimusosiossa käydään läpi potilaiden perustietoja, vuodenaikaa, jolloin tautia on esiintynyt, oireita sekä toimenpiteitä.

II. KIRJALLISUUSKATSAUS

1. Esiintyvyys

”Grass sickness” – tautia on tavattu ensimmäisen kerran yli 100 vuotta sitten, vuonna 1909 Skotlannin itäosassa (Tocher 1924). Tämän jälkeen tautia on esiintynyt myös muualla Iso-Britanniassa. Raportoituja tautitapauksia on Tanskasta, Saksasta, Ranskasta, Italiasta, Sveitsistä, Belgiasta, Hollannista, Irlannista ja Unkarista. Pohjoismaista Suomen lisäksi tautia on esiintynyt Ruotsissa ja Norjassa. (McCarthy ym. 2001, Hedderson & Newton 2004) Toisella pallonpuoliskolla Argentiinassa, Chilessä ja Falklandinsaarilla esiintyvän taudin ”*mal seco*” on todettu olevan sama tauti kuin ”grass sickness”. (Araya ym. 2002, Uzal & Robles 1993, Woods & Gilmour 1991). Muutama vuosi sitten raportoitiin myös ensimmäinen ”grass sickness” tapaus USA:sta. (Wright ym. 2010). Laajasta levinneisyydestä huolimatta taudin esiintyvyys on suurinta Isossa Britanniassa ja sen läheisyydessä. (Wylie & Proudman 2009). Iso-Britanniassa ”grass sickness” – tapauksia on n. 140 kappaletta vuodessa. (Wylie ym. 2011). (Kuva 1)

Kuva 1: ”Grass sickness” – taudin esiintyvyys Euroopassa vuoteen 2009 mennessä. Numerot viittaavat raportoitujen tapausten määrään ao. maassa vuoteen 2009 mennessä. (Wylie & Proudman 2009)



2. Epidemiologia

”Grass sickness” - taudin esiintyvyyteen vaikuttavia tekijöitä on pyritty selvittämään tautitapausten vähentämiseksi ja riskiryhmään kuuluvien hevosten ja laitumien tunnistamiseksi. Laiduntamisella ja vuodenaajalla on todettu olevan selvä yhteys sairastumiseen. (Gilmour & Jolly 1974, Doxey ym 1991b). Tautia esiintyy eniten keväällä huhtikuusta heinäkuuhun, kun taas vähiten tapauksia on tammikuussa. (Doxey ym. 1991 b, Doxey ym . 1991a, Wood ym 1998, Wylie ym. 2011). Tautitapauksia esiintyy eniten toukokuussa. Vuodenaajan on myös todettu vaikuttavan taudin muotoon. Toukokuussa diagnosoitujen tapauksien on havaittu olevan suuremmalla todennäköisyydellä kuolemaan johtavia kuin helmikuussa todettujen. (Wylie ym. 2011). Sääolosuhteet huomioiden tautia esiintyy eniten viileän ja kuivan jakson jälkeen, jolloin on myös esiintynyt satunnaisia aamupakkasia. (Doxey ym 1991a, Wood ym. 1998).

Tautia esiintyy enemmän, kun hevoset ovat laitumella ympäri vuorokauden. Sairastumisen riskiä lisää jos hevonen on ollut laitumella alle kaksi kuukautta tai hevonen on vaihtanut laidunta viimeisen kahden viikon sisällä. Riski pienenee, kun aika laitumelle tulosta tai laitumen vaihdosta pitenee. (Gilmour & Jolly 1974, Doxey ym. 1991 a, Wood ym. 1998, McCarthy ym. 2004a). Tautia on todettu myös tallissa olevilla hevosilla. (Lannek ym. 1961). Hevosen ikä on riskitekijä; erityisesti nuoret, 4-5 vuoden ikäiset hevoset ovat alttiimpia sairastumaan verrattuna vanhempiin tai nuorempiin hevosiin.(Gilmour & Jolly 1974, McCarthy 2004a). Hevosen vanhetessa riski sairastua pienenee, minkä on ajateltu johtuvan resistenssin muodostumisesta taudin aiheuttajaa vastaan. (Wood ym. 1998). Varsoilla raportoituja tautitapauksia on harvoin. (McCarthy ym. 2001). Lisärehun antamisen on todettu pienentävän sairastumisen riskiä. (McCarthy ym. 2004b). Hevosilla, jotka ovat aiemmin olleet kontaktissa sairastuneen hevosen kanssa, on havaittu olevan kymmenen kertaa pienempi riski sairastua tautiin kuin muilla hevosilla. (Wood ym 1998).

Sukupuolella tai hevosen rodulla ei ole selkeää vaikutusta taudin esiintymiseen. Mahdollisesti tammailla on pienempi riski sairastua. Hevosen saaman matolääkityksen ja taudin välisestä yhteydestä on ristiriitaisia tuloksia, jotka tarvitsevat vielä lisäselvityksiä. (Wood ym. 1998, McCarthy ym. 2004a). Tamman tiineyden on havaittu keskeytyvän tamman sairastuessa ”grass sickness”- tautiin ensimmäisen 10 tiineysviikon aikana. Tämän jälkeen hevosen epiteliokoriaalinen istukka suojaa varsaa taudinaiheuttajalta. (Whitewell 1992).

Epidemiologisesti merkittävää on taudin esiintyminen laitumilla, jossa sitä on tavattu aiemmin. Mitä lähempänä aiempi tautitapaus on ollut, sitä suurempi riski on taudin uudelleen esiintymiselle. (Gilmour & Jolly 1974, Wood ym 1998). Taudin on havaittu uusivan erityisesti sellaisilla laitumilla, joiden maaperä on liejuinen ja hiekkainen ja jossa maaperän kokonaistypen määrä on lisääntynyt. (Newton ym 2004, McCarthy ym 2004b, Edwards ym. 2010). Taudin esiintyminen vähenee, kun laitumet salaojitetaan tai veden poistumista laitumilta lisätään muulla tavoin. Rakentamisen taustalla on ajateltu olevan maaperän muuttaminen mahdolliselle aiheuttajalle sopivammaksi tai aiheuttajan tuominen lähemmäksi laiduntavia hevosia. (McCarthy ym. 2004b). Myös laiduntavien hevosten suuri määrä, hevosten nuori ikä, lintujen esiintyminen laitumella ja ulosteiden mekaaninen poistaminen lisäävät taudin uudelleen esiintymisen riskiä. (Newton ym 2004). Taustalla on ajateltu kuitenkin olevan yhteys laiduntavien hevosten määrään, sillä ulosteiden mekaaninen poisto tehdään yleensä laitumille, jossa hevosmäärä on suuri. (Newton ym. 2004).

3. Etiologia

”Grass sickness” – taudin aiheuttajaa ei tiedetä. Aiheuttajana on epäilty niin ravintoa, hyönteisiä, parasitteja, viruksia, bakteereja kuin myös sienten tuottamia mykotoksiineja. Tämän hetkisten tutkimustulosten perusteella aiheuttajana pidetään *C. botulinum* tyyppi C:tä. Taudin uskotaan olevan alkuperältään toksikoinfektiivinen. Bakteerin uskotaan pääsevän hevosen elimistöön ruoan mukana ja neurotoksiinin tuotannon alkavan suolistossa, erityisesti ileumissa. *C. botulinumia* epäiltiin taudin aiheuttajaksi ensimmäisen kerran jo viime vuosisadan alussa. (Tocher ym. 1923, Greig 1928, Hunter ym 1999, Hunter & Poxton 2001, McCarthy ym. 2004a, Nunn ym. 2007a, Nunn ym. 2007b). Viime aikoina on myös tuotu esille mahdollisuus, että taudin syntyminen olisi monen eri tekijän yhteisvaikutuksen tulos. (Edwards ym. 2010, Michl ym. 2011).

3.1 Kasvit

Kasvien sisältämien myrkyjen on epäilty aiheuttavan ”grass sickness” – tautia. Kaikkia tautitapauksia ei kuitenkaan ole pystytty yhdistämään myrkyllisiin kasveihin. (Pool 1928, Greig 1928). Viimeaikaisissa tutkimuksissa on nostettukin enemmän esille kasvien epäsuora osuus taudin etiologiaan. Kasvien sisältämien yhdisteiden on ajateltu häiritsevän hevosen suoliston mikrobiflooran toimintaa ja näin altistavan taudin syntymiselle luomalla patogeenille paremmat kasvuolosuhteet. (McGorum ym. 2000, Edwards ym. 2010). Kasvien sisältämien eri yhdisteiden

määrissä on havaittu poikkeamia erityisesti sellaisilla laitumilla, jossa tautia on esiintynyt. (McGorum ym. 2000) Kasvien rauta-, lyijy-, arseeni- sekä kromipitoisuuksien todettiin olevan koholla. Lisäksi kasvien todettiin sisältävän normaalia vähemmän antioksidantteja. (Edwards ym. 2010). Laitumilta kerätyissä kasvinäytteitä havaittiin muutoksia kasvien sisältämissä yhdisteissä. Kasvien epäiltiin kärsivän stressistä, joka voi olla seurausta ulkoisista tekijöistä kuten kylmyydestä, kuivuudesta tai sienikontaminaatiosta. (McGorum ym. 2000). Tällä hetkellä ei kuitenkaan varmuudella tiedetä, voivatko kasvit vaikuttaa epäsuorasti tai suorasti taudin etiologiaan. (McGorum ym. 2000, Edwards ym. 2010).

Monilla laitumilla, jossa ”grass sickness” – tautia on tavattu, on havaittu kasvavan runsaasti leinikkejä (*Ranunculus spp.*, englanniksi ”buttercups”). (Edwards ym 2010) Leinikit sisältävät ranunkuliini- nimistä yhdistettä, jonka hajoamistuotteena muodostuu ns. protoanemoniinia. Protoanemoniini on toksinen metaboliitti, joka voi aiheuttaa mm. ruoansulatuskanavan ärsytystä. Maaperän korkea rautapitoisuus saattaa edistää leinikkien toksiinin tuotantoa. (Michl ym. 2011). Maaperän tutkimuksissa raudan pitoisuuden on havaittu olevan korkeampi nimenomaan laitumilla, jossa tautia on esiintynyt. (Edwards ym. 2010) Lisäksi laitumilla kasvavissa leinikeissä ranunkuliinin pitoisuus oli korkeampi kontrolleihin verrattuna. Leinikkien merkitys taudin etiologiassa on vielä avoin ja vaatii jatkotutkimuksia. (Michl ym. 2011).

3.2 Sienet

Sienten tuottamia mykotoksiineja epäiltiin pitkään ”grass sickness” – taudin aiheuttajaksi. (Pool 1928, Greig 1928, Doxey ym. 1990). Laitumilta, jossa tautia on esiintynyt, on pystytty eristämään suurempia määriä *Fusarium*-lajiin kuuluvia sieniä. Kyseinen laji pystyy tuottamaan mykotoksiineja. Niiden osuus taudin etiologiassa on epäselvä. Mykotoksiinit saattavat toimia altistavana tekijänä mm. heikentämällä elimistön puolustusvastetta sekä häiritsemällä suoliston normaaliflooraa. (Robb ym. 1997).

3.3 Bakteerit

Clostridium perfringens

”Grass sickness”-tautiin sairastuneiden hevosten ohutsuolen sisällöstä ja ulosteesta on löydetty normaalia suurempia määriä *C. perfringens*ä. Bakteerin kasvu voi olla seurasta suoliston häiriötilasta. Taudille ominainen suoliston toimimattomuus (ileus) voi luoda bakteereille

suotuisimmat kasvuolosuhteet, mikä voisi selittää *C. perfringensin* lisääntyneen kasvun. (Wagget ym. 2010)

Clostridium botulinum tyyppi C

Clostridium botulinum ryhmän III serotyyppi C:tä epäillään ”grass sickness” – taudin aiheuttajaksi. Organismi infektoi erityisesti eläimiä ja tuottaa kolmea neurotoksiinia C1, C2 ja C3. Neurotoksiinit estävät asetylikoliinin vapautumista kolinergisistä hermopäätteistä. *C. botulinum* tyyppi C saadaan ruuan kautta ja bakteeri lisääntyy suolistossa. Toksiinien tuotanto tapahtuu suolistossa. Tämä poikkeaa varsinaisesta botulismista, jossa itse toksiini saadaan ravinnon mukana. (Hunter ym. 1999).

C. botulinumia epäiltiin ”grass sickness” – taudin aiheuttajaksi ensimmäisen kerran jo vuonna 1919, kun tautiin kuolleesta hevosesta eristettiin iso anaerobinen bacillus, joka muistutti paljon *Bacillus botulinus* bakteeria (nykyisin *C. botulinum*). *C. botulinumin* merkitys taudinaiheuttajana on noussut uudestaan esille viime vuosisadan lopulla, kun *C. botulinumin* tuottaman neurotoksiini C:n ja taudin välillä havaittiin selkeä yhteys. Akuuttiin muotoon sairastuneiden hevosten ohutsuolen sisällöstä ja ulosteesta löydettiin 74%:ssa *C. botulinumin* tuottamaa neurotoksiini C:tä. Vastaavat luvut subakuutisti ja kroonisesti sairailta olivat 67%, kun taas kontrollipopulaatiossa vain 10%:lla todettiin toksiinia. Toksiinia ei kuitenkaan löydetty kaikista sairastuneista hevosista. Syynä tähän voi olla toksiinin nopea imeytyminen, neutraloituminen tai pilkkoutuminen proteaasien vaikutuksesta. Muun muassa limakalvon tuottamat vasta-aineet voivat olla merkityksellisiä. (Hunter ym. 1999). Sairastuneilla hevosilla on todettu vähemmän vasta-aineita *C. botulinumin* tyyppi C:n pinta-antigeenejä vastaan sekä itse neurotoksiini C:tä vastaan, mikä tukee bakteerin osallisuutta taudin etiologiassa. Alhaisten vasta-ainepitoisuuksien on ajateltu suosivan bakteerin lisääntymistä sekä toksiinin tuotantoa. (McCarthy ym. 2004a, Hunter & Poxton 2001). Eniten vasta-aineita kyseisiä antigeenejä vastaan löydettiin terveiltä hevosilta, jotka olivat olleet kontaktissa sairastuneeseen hevoseen tai laiduntaneet laitumella, jossa tautia oli esiintynyt. (Hunter & Poxton 2001). *Clostridium* suvun bakteerien merkitystä taudin aiheuttajana tukee myös vuonna 2002 tehty tutkimus, jossa ”grass sickness” – tautiin sairastuneilla hevosilla havaittiin olevan ulosteessa suurempi määrä nimenomaan tähän sukuun kuuluvia bakteereja kontrolleihin verrattuna. (Garre ym. 2002).

Epäillään, että hevoset saavat tartunnan ruuan mukana. Eräessä tutkimuksessa todistettiin, että tuore ruoho voi sisältää botulinum-neurotoksiinia. Tilalta, jossa oli esiintynyt ”grass

sickness” – tautia kaksi kertaa 8 kuukauden sisällä kerättiin maaperä- ja ruohonäytteitä. Näytteistä testattiin *C. botulinum* sekä sen tuottamia toksineja. Näytteistä löytyi eri bakteereja (A-E) ja neurotoksiinia. Tutkimus osoitti, että tuore ruoho voi sisältää vapaata botulinum-neurotoksiinia. Maaperän bakteerimuodot olivat runsaita toukokuussa, mutta niitä ei löytynyt loka- ja marraskuussa otetuissa näytteissä. Epäillään, että bakteerin muodostama biofilmi kiinnittyy ruohon alempiin osiin suojaten bakteeria muun muassa kuivumiselta. (Böhnel ym. 2003, Meier 2013).

4. Patogeneesi

”Grass sickness” – tauti aiheuttaa neuronien degeneraatiota sekä häviämistä autonomisen hermoston pre- ja paravertebraalisissa ganglioissa sekä enterisissä hermokimpuissa, keskushermoston tumakkeissa sekä selkäytimessä. (Obel 1955, Barlow 1969, Gilmour 1973, Doxey ym. 1995 c, Hahn ym. 2001).

Tämänhetkisen tiedon mukaan neurotoksiini saadaan elimistöön joko ravinnon kautta, sitä syntyy suolistossa tai se on jonkun syödyn tuotteen metaboliassa muodostuva yhdiste. Toksiinin aiheuttamat muutokset havaitaan ensimmäisenä suoliston enterisissä hermokimpuissa. Toksiinin on epäilty imeytyvän suolistosta myös verenkiertoon, josta sillä olisi pääsy melkein mihin tahansa kudokseen lukuun ottamatta keskushermostoa veriaivoesteen vuoksi. (Griffiths ym. 1994, Doxey ym. 1995 c). Autonomisen hermoston muutokset voisivat syntyä näin toissijaisesti ja ne olisivat seurausta joko toksiinin leviämisestä verenkierron välityksellä tai etenemisestä enteristen neuronin aksonia pitkin. (Cottrell ym. 1999, Griffiths ym. 1994 John ym. 2000). Toksiini voi päästä neuronin sisälle sitoutumalla solun pinnalla olevaan reseptoriin ja edetä aksonia pitkin hermosolun runkosaan, jossa sen on arveltu aiheuttavan suurimmat muutokset. Mekanismi ei ole tiedossa, mutta vaikutuksien on epäilty kohdistuvan solun Golgin laitteeseen tai tukirankaan. (Griffiths ym. 1994, Doxey ym. 1995 c). Hermosolujen arvellaan vaurioituvan ensin toiminnallisesti ja vasta sitten rakenteellisesti. (Cottrell ym. 1999). Toksiini saattaa aiheuttaa myös neuronien apoptoosia. (Shotton ym. 2011).

5. Kliiniset löydökset

Grass sickness voidaan jakaa taudin keston ja oireiden vakavuuden perusteella kolmeen eri muotoon: akuutti, subakuutti ja krooninen muoto. (Taulukko 1.)(Doxey ym. 1991b).

Taulukko 1: ”Grass sickness” – taudin luokittelu kolmeen eri muotoon taudin keston perusteella. (Doxey ym. 1991b)

Taudin muoto	Ominaista
Akuutti muoto	Johtaa hevosen kuolemaan tai lopettamiseen 2 päivän sisällä oireiden alkamisesta.
Subakuutti muoto	Johtaa hevosen kuolemaan tai lopettamiseen 2-7 päivän sisällä oireiden alkamisesta. Harvoissa tapauksissa tauti etenee krooniseen muotoon.
Krooninen muoto	Oireet kestävät yli 7 päivää.

5.1. Akuutti muoto

Akuutti muoto johtaa yleensä hevosen kuolemaan tai lopettamiseen kahden päivän sisällä oireiden alkamisesta. (Doxey ym. 1991c). Akuutille muodolle on ominaista ähkyn kaltaiset oireet. Tyypillisesti havaitaan takykardia (syke 70 -120 lyöntiä/min). Syke on korkeampi kuin mitä sen olettaisi olevan kipuun nähden. Hevonen hikoilee, erityisesti kyljistään, on yleensä dehydroitunut ja tuskainen. Lisäksi sillä voi esiintyä lihasvärinää. Suolistossa on ileus; suolistoäännet ovat huonosti kuultavissa tai niitä ei kuulu ollenkaan ja vatsaontelo voi olla täyttynyt. Rektaalitutkimuksessa havaitaan peräsuolella kovaa/kuivaa liman päällystämää ulostetta. Sekundäärisinä muutoksina voidaan myös havaita ulostemassaa paksusuolella (colonissa) tai ohutsuolen loppuosassa (ileumissa) ja ohutsuolet voivat olla laajentuneita. Mahalaukku voi olla täyttynyt ja mahalaukun sisältöä voi tulla spontaanisti sieraimista tai nenänieluletkutuksen yhteydessä. Akuutissa muodossa voi myös esiintyä nielemisvaikeuksia ja lisääntyntä syljeneritystä. (Doxey ym. 1991c, Milne 1991) Ptoisis eli yläluomien roikkuminen on tyypillistä. (Milne 1996). Sekundäärisinä muutoksina voidaan havaita lämmön nousu sekä kohonnut hengitysfrekvenssi. (Doxey ym. 1991c, Milne 1991) (Taulukko 2)

5.2. Subakuutti muoto

Subakuutissa muodossa oireet kestävät 2-7 päivää, jonka jälkeen hevonen kuolee tai joudutaan lopettamaan. (Doxey ym. 1991c). Yleensä oireet ovat samanlaisia kuin akuutissa muodossa, mutta lievempiä. Ominaista on kuitenkin hevosen korkea syke sekä kova/kuiva uloste rektumissa ja nielemisvaikeudet. (Doxey ym. 1991c, Milne 1991). Refluksia ei yleensä havaita. (Milne 1996). Hevosen käyttäytyminen voi muuttua. Hevonen voi esimerkiksi seistä karsinassa nurkkaan nojaten tai kaikki jalat yhdessä mahan alla. (Doxey ym. 1991c, Milne 1991). Subakuutissa muodossa tavataan myös ns. kuivaa nuhaa eli *rhinitis sicca*, joka voi muuttua hengitysäännet nuhaisiksi ja erite voi kertyä tyypillisesti sierainten ympärille. (Kuva 2) (Milne 1996).

Kuva 2: Rhinits sicca ”grass sickness” – tautiin sairastuneella hevosella

(Scott Pirie, The University of Edinburgh)



5.3. Krooninen muoto

Sairauden kestänyt yli 7 päivää, se luokitellaan krooniseksi. Jotkut subakuutit tapaukset voivat selvittää hengissä ja edetä krooniseen muotoon. (Doxey ym. 1991c).

Krooniselle muodolle on ominaista hevosen huomattava laihtuminen sekä ”vinttikoiramainen” ulkonäkö. Tämä johtuu todennäköisesti lihaksien huomattavasta kataboliasta sekä tyhjistä suolistosta. Hevosella voi esiintyä eriasteisia nielemisvaikeuksia ja syöminen voi olla hidastunut. Ruokahalu voi olla huonontunut tai puuttua. Hevosella voi esiintyä ähkyoireita, lihasvärinää sekä hikoilua etenkin kyljissä. Karsinassa hevoset seisovat tyypillisesti etu – ja takajalat lähekkäin keskiruumiin alla ja takapäätä karsinan kulmassa. Peniksen osittaista prolapsia voi myös esiintyä. Uloste voi olla erittäin kuivaa ja liman peittämää. (Doxey ym. 1991c, Hudson ym 2005, Milne 1991, Milne ym. 1994, Milne 1996, Milne & Wallis 1994, Obel 1955) Hevosella voi esiintyä kuivaa nuhaa, joka voi vaikuttaa hevosen ruokahaluun ja hajuaistiin. (Milne & Wallis 1994, Prince ym. 2003) Rektaalaisesti suolisto on normaalia tyhjempi. Refluksia ei esiinny. (Doxey ym. 1991c, Milne 1991, Milne 1996, Hudson ym 2005) (Taulukko 2, kuva 3 ja 4)

Kuva 3: Krooniseen muotoon sairastunut hevonen (Scott Pirie, The University of Edinburgh)



Kuva 4: "Grass sickness" – taudin krooniseen muotoon sairastuneet hevosen tyypillinen seisomisasento. (Scott Pirie, The University of Edinburgh)



Taulukko 2: Akuutin ja kroonisen muodon kliinisten oireiden vertailu
(Wylie & Proudman 2009)

Kliiniset oireet	Akuutti muoto	Krooninen muoto
Ähky	Jatkuvaa tai ajoittaista, kohtalainen kipu	Vaihtelevaa, voi olla lieviä ähkyoireita
Dysfagia eli nielemisvaikeuksia. Hevonen ei pysty syömään	Yleensä esiintyy, mutta vaikeasti havaittavissa ähkyoireiden takia	Esiintyy eriasteisia nielemisvaikeuksia
Hypersalivaatio eli lisääntynyt syljentuotanto	Esiintyy; usein merkittävää	Ei esiinny
Ruokahaluttomuus	Täysin syömätön	Esiintyy; usein täysin syömätön
Refluksi	Esiintyy; voi olla spontaania tai nenänieluletkutuksen yhteydessä	Ei esiinny
Epänormaali vatsan muoto	Vatsaontelo voi olla täyttynyt	Nopea, huomattava painonmenetys, ”ampiaisvyötärön” muodostuminen
Suolistoäänet	Suolistoäänet hiljaiset/puuttuu	Osittain puuttuu
Uloste	Ei ulostetta tai pienet, kovat, valkoisen liman päällystämät ulosteet	Ei ulostetta tai pienet, kovat, valkoisen liman päällystämät ulosteet
Rektaalitutkimus	Ei ulostetta tai pienet, kovat, valkoisen liman päällystämät ulosteet	Veltto ja tyhjä suolisto
Depressio	Esiintyy	Esiintyy
Dehydraatio eli nestehukka	Esiintyy; usein huomattava	Lievää kuivumista
Hikoilu: etenkin kyljissä, kaulalla, korvien ympärillä ja hännän alla	Paikallista tai yleistynyttä	Paikallista
Bilateraalinen ptosis Yläluomi roikkuu molemmin puolin	Yleensä esiintyy	Yleensä esiintyy
Kohonnut sydämen lyöntitiheys: usein korkeampi kuin voisi olettaa olevan	Huomattava: 60-120 krt/min	Kohtalainen: 50-60 krt/min
Hyperemiset limakalvot	Yleensä esiintyy, kapillaarien täyttymisaika hidastunut	Ei esiinny
Rhinitis sicca eli kuivat nenän limakalvot	Ei esiinny	Yleensä esiintyy
Piloerektio (karvojen ylösouseminen)	Voi esiintyä	Voi esiintyä
Epänormaali	Voi seistä kaikki jalat	Yleensä esiintyy; etu- ja takajalat

seisomisasento	mahanalla	lähekkäin
Lihäsväriinä	Esiintyy	Esiintyy
Muutokset käytöksessä	Voi leikkiä vesikupilla	Voi leikkiä vesikupilla, pureskella hitaasti ja nojailta seiniin

6. Diagnostiikka

”Grass sickness” – taudille ei ole olemassa tiettyjä patognomisia oireita, joilla sen voisi varmuudella erottaa muista taudeista. Tautiin liittyy joukko sellaisia oireita, jotka ovat yleisiä myös muissa sairauksissa. Tauti muistuttaa yleensä alkuvaiheessa ähkytilaa. (Doxey ym. 1991c).

Differentiaalidiagnooseja ”grass sickness” – taudille ovat mm. primäärinen tai sekundäärinen mahalaukun dilataatio tai impaktio, ohutsuolen impaktio, suolen seinämän sisäinen leesio (esim. hematooma tai neoplasia), ohutsuolen kiertymä, paksusuolen obstruktio tai asennonmuutos ja toiminnallinen obstruktio esimerkiksi paralyyttinen ileus vatsakalvon tulehduksen (peritoniitti) seurauksena. Myös botulismi on mahdollinen dysfagian aiheuttaja. (Milne 1996).

Hevosten harvinaisella lihassairaudella ns. ”atypical myopathy” sekä ”grass sickness” - taudilla on paljon yhtäläisyyksiä. Kliiniset oireet, epidemiologia sekä riskitekijät ovat hyvin samankaltaisia. Kuitenkin patologiset muutokset ovat näissä kahdessa taudissa täysin erilaiset. Ensin mainittu aiheuttaa akuuttia lihaskudoksen hajoamista (rhabdomyolyysi) ilman minkäänlaisia muutoksia autonomisessa hermostossa, kun taas autonomisen hermoston rappeuma muutokset ovat ominaisia ”grass sickness” – taudille. (Cassart ym 2007).

Iso-Britanniassa tehdyssä tutkimuksessa havaittiin, että suurinosa diagnooseista perustuu kliinisiin oireisiin, 69,9%:lla diagnoosi varmistettiin vatsaontelosta leikkauksella (eksploratiivinen laparotomia) otetulla kudoksenäytteellä (biopsialla) ja 30,6% *post mortem*- tutkimuksella. (Wylie ym. 2011).

6.1 *Ante mortem*- diagnostikka

Elävällä hevosella diagnoosi perustuu pääosin kliinisiin oireisiin, esitietoihin, ohutsuolen loppuosasta (ileum) otettuun biopsiaan ja näytteen histologiseen tutkimukseen. Monet eri tutkimusmenetelmät toimivat lähinnä diagnostisina apukeinoina. (Greet, Wylie & Proudman 2009, Wylie ym. 2011) Luotettavimmin *ante mortem*-diagnoosiin päästään ileumin enteeristen neuronien

histologisella tutkimuksella, jossa todetaan neuronien rappeumaa ja neuronikatoa. (Scholes ym. 1993a Scholes ym. 1993b, Milne ym. 2010).

6.1.1. Laboratoriotutkimukset

”Grass sickness” – taudille on ominaista sympatoadrenaalisen järjestelmän yliaktivoituminen (aivolisäke, lisämunuaiset ja sympaattinen hermosto). Tarkalleen ottaen ei tiedetä, onko aktivoituminen seurausta taudin aiheuttamasta stressistä vai onko sillä yhteys taudin etiologiaan. Tämän aktivoitumisen seurauksena adrenokortikotropiini- (ACTH), katekolamiini- sekä kortisolipitoisuudet plasmassa kohoavat. (Hodson ym. 1986). Hormonit vaikuttavat rasvametaboliaan ja toimivat muun muassa insuliinin vastavaikuttajana lisäten rasvakudoksen hajoamista eli lipolyysiä. Tämän seurauksena seerumin lipoproteiinien, triglyseridien sekä vapaiden rasvahappojen pitoisuus seerumissa nousee. (Milne ym. 1990 b). Lipolyysiä voivat lisätä myös syömättömyys ja stressi. (Marrs. ym. 2001). Lipidien on myös havaittu kerääntyvän maksasoluihin ja häiritsevän näiden toimintaa. (Marrs ym. 2001). Maksan toiminnan häiriöstä kertoo myös seerumin ei-konjugoidun sekä konjugoidun bilirubiinipitoisuuksien kohoaminen. Seerumin ei-konjugoidun bilirubiinipitoisuuden on todettu nousevan taudin kaikissa muodoissa, kun taas konjugoidun bilirubiinin pitoisuuden on todettu nousevan akuuttiin ja subakuuttiin muotoon sairastuneilla. Ei-konjugoidun bilirubiinin nousun taustalla voi, maksan toimintahäiriön lisäksi olla syömättömyys. Konjugoidun bilirubiinin määrän nousua voi aiheuttaa maksadegeneraation lisäksi muun muassa sappiteiden tukos eli kolestaasi. Lisäksi joillakin sairastuneilla yksilöillä on havaittu seerumin sappihappojen määrän olevan koholla. Glutamaattidehydrogenaasin, GLDH, pitoisuus seerumissa oli noussut akuuteilla ja subakuuteilla tapauksilla, mikä voi kertoa muun muassa maksasolujen vauriosta. (Marrs ym. 2001)

Grass sickness” – tautiin sairastuneilla akuutin faasin proteiinien synteesi on lisääntynyt. Akuutin faasin proteiinien pitoisuus veressä nousee tulehduksissa. Ne vähentävät muun muassa tulehdusvastetta ja inaktivoivat tai sitovat solumateriaalia, joka on peräisin kuolleista soluista. Haptoglobiini, seerumin glykoproteiini, on yksi akuutin faasin proteiineista. (Milne ym. 1991). ”Grass sickness”- taudissa erityisesti haptoglobiinin sekä orosomukoidin pitoisuudet nousevat, mutta tautia ei kuitenkaan pidetä tulehdussairautena. Sairaudelle tyypillinen kohonnut seerumin kortisolipitoisuus voi laukaista akuutin faasin proteiinien synteessin. (Milne ym. 1991, Hodson ym. 1986).

Akuuttiin muotoon sairastuneilla havaitaan tyypillisiä dehydraation aiheuttamia muutoksia seerumissa kuten totaaliproteiiniinipitoisuuden sekä hematokriitin nousu. (Milne ym. 1991). Virtsan ominaispaino on normaalia korkeampi, virtsa sisältää normaalia enemmän proteiineja ja kreatiiniipitoisuus on koholla ja lisäksi virtsan pH on alhainen. Kohonneen ominaispainon taustalla voi olla proteiini- ja glukosuria. Glukosuria on seurausta taudin aiheuttamasta stressistä ja hyperglykemiasta. (Fintl ym. 2002). Akuuttiin sekä subakuuttiin muotoon sairastuneilla voi virtsassa esiintyä myös konjugoitua bilirubiinia. (Marrs ym. 2001).

6.1.2. Peritoneaalinenäyte

Vatsaontelonestenäytettä (peritoneaalineste) voidaan käyttää apuna erottamaan ”grass sickness” – tautiin sairastuneet ähkypotilaista. Tautiin sairastuneilla peritoneaalinesteen ominaispaino sekä proteiiniipitoisuus ovat korkeampia verrattuna lääkkeellisesti hoidettaviin ähkyihin. Leikkausta vaativista ähkyistä poiketen ”grass sickness” – tautiin sairastuneilla näytteen alkaalisen fosfataasin pitoisuus on alhaisempi. (Milne ym. 1990 a).

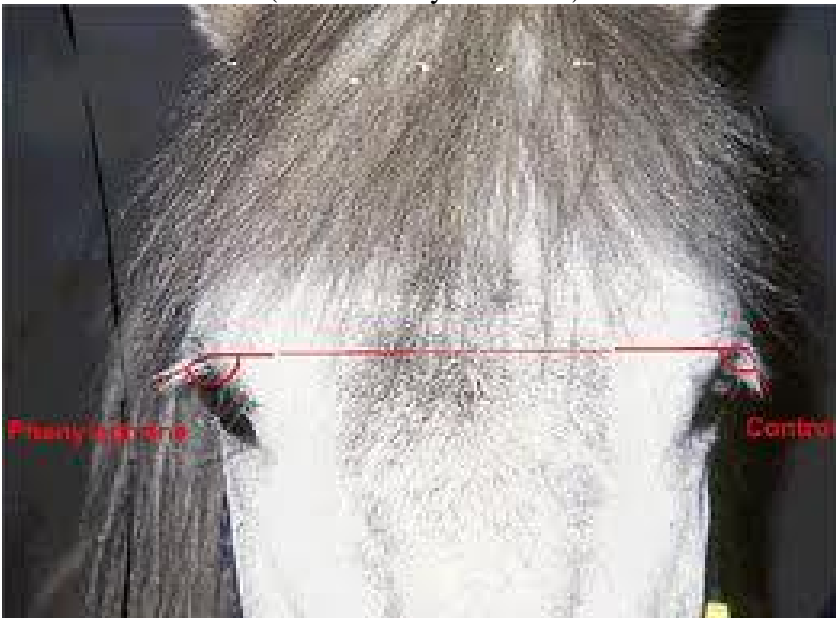
6.1.3. Ruokatorven varjoainekuvauks

Tauti aiheuttaa ruokatorven toimintahäiriön, jonka on ajateltu olevan seurausta neuronien rappeutumisesta. ”Grass sickness” – tautiin sairastuneilla on havaittu erilaisia nielemisvaikeuksia, vaikka itse suun ja nielun toiminnassa ei ole havaittu poikkeavuutta. Varjoainekuvauksen perusteella tautiin sairastuneiden hevosten ruokatorven toiminta on häiriintynyt. Tällä hetkellä ei tiedetä, esiintyykö ruokatorven toimintahäiriötä kaikilla tautiin sairastuneilla hevosilla. Bariumin nielemistä ja varjoainekuvausta on käytetty apuna taudin *ante mortem*- diagnostiikassa. Hevoselle annetaan 60 ml bariumsulfaattia nielun takaosaan ja bariumin kulkeutumista seurataan sivusuunnasta otetuilla röntgenkuvilla. Tautiin sairastuneilla voi esiintyä kahdenlaista ruokatorven toiminnan häiriötä. Tyyppi 1:ssä aine valuu nopeasti alas ruokatorvea pitkin ja lammikoituu rintakehän etuaukon kohdalle. Tyyppi 2:ssä aine valuu hitaasti ruokatorvea alas painovoiman vaikutuksesta ilman ruokatorven lihaksiston peristaltiikkaa. (Greet & Whitwell 1986). Samankaltaisia muutoksia on myös nähtävissä esimerkiksi hevosen letkuttamisen ja rauhoituksen jälkeen. (King ym. 1990, Watson & Sullivan 1991).

6.1.4. Fenyyliefriinitipat

Fenyyliefriinitippoja voidaan käyttää apuna taudin diagnosoimisessa. Yläluomen sileän lihaksen halvaantuminen tai vaurio aivohermoissa III tai VII voi aiheuttaa ptosiksen. (Hahn & Mayhew 2000). Grass sickness tautiin sairastuneilla on havaittu kromatolyttisiä muutoksia juuri näiden aivohermojen tumakkeissa, mikä voi aiheuttaa ptosiksen (Gilmour 1973, Hahn & Mayhew 2000). Annostelemalla sarveiskalvon pinnalle $\alpha 1$ - agonisesti vaikuttavaa fenyyliefriiniä ptosis poistuu 30 minuutissa. Fenyyliefriiniä käytetään 0,5 % - laimennoksena, 0,5 ml liuosta laitetaan toisen silmän sarveiskalvolle. Silmäluomien luomiraon välinen tila arvioidaan 30 minuutin kuluttua. Apuna mittauksessa käytetään erityistä kulman mittaamista. Siinä mitattu kulma muodostuu hevosta edestäpäin katsottaessa silmäripsien suuntaisesti vedetyn viivan ja silmäkuopan yläreunojen välille vedetyn viivan väliin. Jos kulma on yli 22° suurempi käsitellyssä silmässä kuin vertailukohteena olevassa toisessa kontrollisilmässä ja jos muut oireet tukevat diagnoosia, hevonen sairastaa todennäköisesti ”grass sickness”- tautia. (Kuva 4) (Hahn & Mayhew 2000).

Kuva 4: Ptosiksen mittaus: hevosen oikeaan silmään on annosteltu fenyyliefriiniä, vasen silmä toimii kontrollina. (Hahn & Mayhew 2000)



6.1.5. Ileumin biopsia

Tämän hetkisen tiedon mukaan luotettavin keino päästä *ante mortem*- diagnoosiin on ileumin enteeristen neuronien histologinen tutkiminen. (Milne ym. 2010). Ileumin enteeristen neuronien rappeuma sekä neuronikato ovat patognomisia muutoksia ”grass sickness” – taudille. (Scholes ym. 1993b). Näyte otetaan laparotomian yhteydessä, jonka voi myös tehdä seisovalle hevoselle (katso alla). (Scholes ym. 1993b, Milne ym. 2010). Näytteeksi otetaan yleensä 30 mm ympärysmitaltaan ja 20 mm pituudeltaan oleva pala suoliliepeen kiinnittymisreunan puolelta ileumin loppuosasta. Tulos on positiivinen, jos näytteessä havaitaan ”grass sickness” – taudille ominaisia neuronien rappeumamuutoksia tai neuronikatoa. (Scholes ym. 1993b, Milne ym. 2010). Formaliiniin kiinnitetyn 1cm pituisen näytteen sensitiivisyydeksi ja spesifisyydeksi on osoitettu 100%. (Milne ym. 2010). Laparatomian käyttöä kuitenkin rajoittaa sen kallis hinta, invasiivisuus sekä hitaus. Itse toimenpiteen lisäksi aikaa kuluu myös näytteen valmisteluun sekä tutkimiseen. Akuuteissa ja subakuuteissa tapauksissa nopea diagnoosiin pääseminen on erityisen tärkeää eläimen turhan kärsimyksen välttämiseksi. (Ireland & Newton 2011, Milne ym. 2010) Lisäksi biopsian ottamisella voi olla vahingollisia vaikutuksia krooniseen muotoon sairastuneiden toipumiselle, joilla tulisi välttää kaikkia stressiä aiheuttavia toimenpiteitä. (Milne ym. 1994). Biopsian ottamista rektumista on tutkittu, mutta se ei ole osoittautunut luotettavaksi taudin *ante mortem* diagnosoimisessa. (Wales & Whitwell 2006, Milne ym. 2011).

Ileumin biopsian ottaminen seisovalta hevoselta: Hevonen rauhoitetaan ja viilto kohta puudutetaan. Oikeaan kylkeen tehdään noin 10 cm pituinen viilto, jota pitkin edetään varovasti lihaskerrosten läpi aina vatsaonteloon asti, varoen heti vatsaontelon puolella olevaa umpisuolta. Vatsaonteloon päästyä, paikallistetaan ileum umpisuolen mediaalipuolelta. Ileumista otetaan suoliliepeen kiinnittymisreunan puolelta 7 mm kokoinen ellipsin muotoinen näyte. Näyte laitetaan heti säilytysnesteeseen. Tämän jälkeen biopsia kohta ommellaan kahdessa kerroksessa ja suolen pintaa huuhdellaan. Vatsaontelo suljetaan neljässä kerroksessa. Hevoselle jatketaan kipulääkkeen antoa, prokaiinipenisilliiniä (20 000 IU/kg kaksi kertaa vuorokaudessa) sekä gentamysiiniä (6,6 mg/kg kerran) 24 tunnin ajan. Ruokinta aloitetaan vähitellen aikaisintaan 12 tunnin kuluttua leikkauksesta. Lääkityksen voi vaihtaa myöhemmin suun kautta annettavaksi trimetopriimisulfaksi ja suun kautta annettavaksi kipulääkkeeksi. Vaikka leikkaus on melko turvallinen, komplikaatioina

voi esiintyä muun muassa haava-infektio ja peritoniitti. Suolien tyräytymistä ei ole esiintynyt. (Scholes ym. 1993b)

6.2 *Post mortem*- diagnostiikka

6.2.1. *Ruumiinavaus*

Ruumiinavauksessa tavataan useita muutoksia, jotka seurausta polyneuropatian aiheuttamista toiminnan häiriöistä. Akuuteilla tapauksilla mahalaukku ja ohutsuoli ovat täyttyneet nesteellä, paksusuolella ja umpisuolella (caecum) voi olla tukos eli impaktio. Suolen limakalvolla voi olla limaa pikku colonissa sekä rektumissa ja paksusuolen limakalvolla verihyytymiä. Perna voi olla suurentunut. Ruokatorven limakalvolla voi olla haavaumia. Subakuuteilla tapauksilla on eriasteisia paksusuolen tukoksia ja lisäksi yleensä kuivaa nuhan aiheuttamaa mukopurulenttia eritettä sieraimissa. Kroonisessa muodossa eläin on kuihtunut (kahektinen) imeytymishäiriöiden (maldigestio ja malabsorptio) takia. Mahalaukku ja paksusuoli ovat yleensä tyhjiä. (Cottrel ym. 1999)

6.2.2. *Histopatologia*

”Grass sickness” – taudille on ominaista patologiset muutokset autonomisessa hermostossa, enteerisessä hermostossa sekä tietyissä keskushermoston tumakkeissa. (Griffiths ym. 1993). Autonomisen hermoston muutoksia tavataan monissa osissa mm. enteerisissä hermokimpuissa, pre- ja paravertebraalisissa ganglioissa sekä tietyissä autonomisen hermoston tumakkeissa keskushermoston alueella. (Gilmour 1973, Scholes ym. 1993a, Doxey ym. 1995 c, Hahn ym. 2000, John ym. 2001, Shotton ym. 2011). Autonomisista ganglioista diagnoosin varmistamiseen käytetään seuraavia ganglioita: *g. coeliacomesentericum*, *g. cervicale craniale*, *g. stellatum* ja *g. thoracicum*. (Milne 1991)

Neuroneissa havaitaan kahdenlaisia muutoksia, rappeumamuutoksia sekä neuronikatoa. Rappeumamuutoksia ovat mm. huomattava kromatolyysi, sytoplastinen vakuolisaatio sekä Nisslin jyvästen katoaminen. (Scholes ym. 1993a). Tauti aiheuttaa neuronien katoa muun muassa apoptoosin kautta. (Shotton ym. 2011). Neuronien immunosytokemiassa sekä lektiini-histokemiassa on havaittu myös muutoksia neuronien proteiinien toiminnassa. Nämä muutokset voivat johtaa neuronien

kuljetusmekanismien häiriintymiseen ja johtaa niiden toimintahäiriöön. (Griffiths ym. 1993). Golgin laitteen häviäminen on mahdollisesti ensimmäinen neuropatologinen muutos sairastuneilla. (Griffiths ym. 1993) Neuroneissa havaitut muutokset ovat samankaltaisia kuin kemiallisten neurotoksiinien aiheuttamat muutokset. (Shotton ym. 2011)

Taudin muodoissa on havaittu vakavia ja laajoja muutoksia erityisesti ileumin limakalvonalaisen kudoksen hermokimpuissa olevissa neuroneissa. Vauriot ovat vakavimpia ileumissa ehkä siksi, että mahdollisen toksiinin imeytyminen on oletettu tapahtuvan siellä. Akuutissa ja subakuutissa muodossa vakavia rappeutumamuutoksia ja neuronikatoa tavataan myös jejunumissa. Muutoksia havaittiin myös pikkucolonissa, mutta ne olivat vähäisempiä kuin jejunumissa. Muutokset eivät ole samanlaisia kaikissa tapauksissa. (Doxey ym. 1995 c)

7. Hoito

7.1 Yleistä

Akuuttiin ja subakuuttiin muotoon sairastuneiden hevosten ennuste on toivoton ja sairastuneet hevoset tulisivat lopettaa mahdollisimman pian eläimen kärsimyksen välttämiseksi. (Gilmour 1988, Milne & Wallis 1994).

Krooniseen muotoon sairastuneista n. 49% selviää. (Wylie ym. 2011, Milne & Wallis 1994). Ennen hoidon aloittamista tulisi arvioida, onko hevosella ylipäättään mahdollisuuksia selvitä taudista. (Doxey ym. 1995 a, Milne & Wallis 1994). Selviytyminen riippuu taudin vakavuudesta ja neuronien vaurioiden laajuudesta. (Doxey ym. 1995 b). Taudista selviämistä heikentävät kuivan riniitin esiintyminen, heikentyneet tai puuttuvat suolistoaänet, huono tai puuttuva ruokahalu, sekä huomattava dysfagia sekä ähkyoireet. (Milne ym. 1994, Milne & Wallis 1994). Hevoset, joilla on huomattavia nielemisvaikeuksia, tiheitä ähkyepisodeja, kuivaa riniittiä tai jotka ovat niin kuihtuneita, että niillä on vaikeuksia nousta ylös, eivät yleensä selviä. Myös hevosen mielentila ja kiinnostuneisuus ympäristöstään kohtaan tulisi huomioida hoitopäätöstä tehtäessä. (Milne & Wallis 1994). Hoidon aloittamiseen vaikuttaa myös omistajan halukkuus ja hoitoon sitoutuminen. Hevosen parantuminen voi viedä kuukausia ja jopa vuosia ja se vaatii myös omistajalta paljon. (Doxey ym. 1995 a). Tautiin ei ole olemassa parantavaa hoitoa tai lääkettä, vaan hoito perustuu oireiden mukaiseen tukihoitoon. (Doxey ym. 1995 a, Milne & Wallis 1994).

7.2 Ruokinta ja nesteytys

Hoidon tärkeimpänä perustana on ruokinta. Ruokinnan pohjana on korkeaenerginen, paljon proteiinia sisältävä ruokavalio, joka on helposti nieltävissä (Milne & Wallis 1994). Ruokinnassa voidaan käyttää hyvälaatuista viljaa, melassia, korkeaenergistä pellettiä, porkkanaa, naurista sekä omenaa. (Doxey ym. 1995 b, Milne & Wallis 1994). Korsirehuna voidaan antaa tuoretta leikattua ruohoa, kasteltua heinää tai säilöheinää. (Doxey ym. 1995 b). Hyvä ruokavalio olisi esimerkiksi kaura sekoitettuna melassiin, tuore leikattu ruoho, porkkanat ja omenat. (Milne & Wallis 1994). Ruoka voidaan tarjota kuivana tai puurona. Tärkeintä ruokinnassa on kuitenkin huomioida hevonen yksilönä ja tarjota ruokaa, jota se on halukas syömään. Hevoselle tulisi tarjota pieniä ruokaannoksia 4-5 kertaa päivässä. Hevosen ruokahalu voi vaihdella huomattavasti päivästä toiseen. Nenämahaletkun kautta tapahtuva ruokinta ei ole yleensä tarpeellista, mutta joskus sitä voidaan myös käyttää (Milne & Wallis 1994, Owen & Kelly 2003). Vettä tulee olla koko ajan vapaasti saatavilla. Suonen sisäistä nesteytystä ei yleensä tarvita. (Milne & Wallis 1994).

Probioottien käytön hyödyistä ei ole näyttöä, mutta niiden käyttöä suositellaan. Krooniseen muotoon sairastuneilla on huono ruokahalu ja suolen toiminta on hidastunut. Näillä voi olla haitallisia vaikutuksia myös suoliston normaaliflooraan ja ruoansulatukseen. (Milne & Wallis 1994).

7.3 Lääkkeet

Suolen motiliteetin lisäämiseen voidaan käyttää prokineettejä. Käytetyin prokineetti on sisapridi. Sisapridia voidaan annostella 0.1 mg/kg kolmesti päivässä lihakseen tai 0.8 mg/kg suun kautta kolmesti päivässä. Kuuria voidaan jatkaa viikon ajan. Lääkkeen on todettu olevan tehokkaampi suun kautta annettaessa. Hevosilla, jotka ovat herkkiä ähkyille, voi esiintyä ähkyoireita 1-2 tuntia lääkkeen antamisen jälkeen. Ähkyoireet menevät yleensä itsestään ohi tai ne saadaan kuriin kipulääkityksellä. (Doxey ym. 1995 b, Milne ym. 1996, Milne & Wallis 1994).

Hevosen ruokahalun stimuloimiseen voidaan käyttää diatsepaamia 0.02-0.05 mg/kg iv. (Hudson & Pirie 2005, Ralston 1987). Heti annostelun jälkeen hevoselle tulisi tarjota ruokaa. Jos hoito on tehokasta, hoidon voi uusia 2-3 kertaa 24-48 tunnin aikana. (Ralston 1987).

Osalla sairastuneista hevosista voi esiintyä ähkykipuja. Kivun hoitoon voidaan käyttää NSAID-tulehduskipulääkkeitä kuten esimerkiksi fluniksiinimeglumina. Annostus määritellään oireiden vakavuuden perusteella. (Milne & Wallis 1994).

7.4 Muu tukihoido

Hevosta tulee pitää alkuun olkipohjaisessa karsinassa. Kävelyttäminen 2-3 kertaa päivässä on suositeltavaa hevosen mielentilan kohottamiseksi, ruokahalun stimuloimiseksi sekä suolen motiliteetin lisäämiseksi. Hevosen perushoidosta kuten harjauksesta tulee myös pitää huolta sekä ihmiskontaktien avulla ylläpitää hevosen kiinnostuneisuutta ympäristöönsä kohtaan. Hevosen alkaessa parantua voidaan se laittaa laitumelle alkuun 20-30 minuuttia kerrallaan ja aikaa pidennetään vähitellen. (Milne & Wallis 1994). Sairastuneilla hevosilla ruumiinlämpö on yleensä alhainen. Tämän takia hevonen tulee loimittaa. Loimittaminen vähentää yleensä myös taudille ominaista hikoilua. (Milne & Wallis 1994).

7.5 Komplikaatiot

Hoidon suurimpina komplikaatioina ovat aspiraatiopneumonia, ripuli sekä ruokatorven tukos. Aspiraatiopneumonia on komplikaatioista vakavin ja voi johtaa hevosen kuolemaan. (Milne & Wallis 1994). Pneumonian aiheuttama depressio voi olla vaikeasti erotettavissa, sillä se on myös ominaista ”grass sickness” – tautiin sairastuneille. (Doxey ym. 1995 b). Aspiraatiopneumonia hoidetaan antibioottilääkityksellä. Ripulia esiintyy noin 30% hoidetuista hevosista. Ripuli paranee yleensä itsestään, mutta jatkuva ripuli heikentää hevosen ennustetta. Ruokatorven tukoksen esiintyessä tulee kiinnittää huomiota hevosen ruokintaan, joka vaihdetaan helposti nieltävään rehuun. (Milne & Wallis 1994).

8. Ennuste

Hevosen parantuminen vie yleensä kuukausia tai jopa vuosia. (Doxey ym. 1995 a). Parantumisennustetta huonontavat suolistoäänien heikkous tai puuttuminen, huomattava dysfagia, huono tai puuttuva ruokahalu sekä kuivan riniitin esiintyminen. Ponien ennuste on muihin sairastuneisiin verrattuna huonompi. (Milne ym. 1994). Vuodenajalla, jolloin diagnoosi on tehty, iällä, sukupuolella, rodulla tai ruumiinkunnolla ei ole todettu olevan merkitystä ennusteeseen. (Doxey ym. 1998, Wylie ym. 2011). Jos hevonen on voinut hyvin ensimmäiset 6-8 viikkoa hoidon aloittamisesta, ennuste on yleensä hyvä ja jopa 49% voi selvitä. (Milne & Wallis 1994, Wylie ym. 2011)

Suurin osa sairastuneista hevosista palaa entiselle suoritustasolleen kunhan hevoselta ei vaadita liian paljon liian aikaisin. Kaikki sairastuneet eivät kuitenkaan palaa entiselle tasolleen, mutta kaikilla selvinneillä on pystynyt ratsastamaan. (Doxey ym. 1995 a). Huono ruokahalu korjaantuu yleensä muutamien kuukausien aikana. (Doxey ym. 1998). Osalle selvinneistä hevosista on jäänyt lieviä vaikeuksia, niellä kuivaa rehua. Tällaisille yksilöille tulisi tarjota helposti nieltävää ja kosteata ruokaa mahdollisesti koko loppuelämän ajan. Epänormaali hikoilu yleensä häviää ajan kuluessa (Doxey ym. 1998, Milne & Wallis 1994). Paranemisen aikana hevosilla saattaa esiintyä ähkyoireilua. Pääosin ähkyt ovat lieviä, mutta myös vakavia ähkyjä saattaa esiintyä. Oireita esiintyy erityisesti ruokailun jälkeen. Tämän lisäksi karvanvaihto voi viivästyä ja karvapeitteessä voi esiintyä laikukkaita leesioita sekä rupia ja karvojen ylösnousemista. Syytä karvamutoksiin ei tiedetä. (Doxey ym. 1995 a, Doxey ym. 1998, Milne & Wallis 1994). Paranemisesta huolimatta selvinneillä hevosilla on suurempi riski sairastua myöhemmin ruokatorven tukokseen. (Doxey ym. 1995 a)

Tällä hetkellä ei ole tiedossa, kuinka hevonen voi selvitä taudista, joka aiheuttaa huomattavaa neuronien rappeumaa sekä neuronikatoa. On esitetty, että parantuneilla hevosilla suoliston neuronit ovat joko ottaneet ”vastuulleen isompia alueita” tai neuroneissa on tapahtunut jonkin asteista regeneratiota. (Doxey ym. 1998)

9. Ennaltaehkäisy

Sairastumisriskin pienentämiseksi suositellaan, että hevosia ei laidunneta laitumella jossa tautia on tavattu. Nuorien hevosien laiduntamisaikaa tulisi vähentää ja laiduntaville hevosille olisi hyvä tarjota lisärehua. (Hedderson & Newton 2004).

Viime vuosina hevosten rokottaminen *C. botulinumia* vastaan on nostettu uudestaan esille. Hevosten muodostamien vasta-aineiden on todettu vähentävän riskiä sairastua ”grass sickness” – tautiin. (Heddesron & Newton 2004). Sairastuneilla on todettu vähemmän vasta-aineita *C. botulinumin* tyyppi C:n pinta-antigeeneja vastaan sekä itse neurotoksiini C:tä vastaan (Hunter ym. 1999, McCarthy ym. 2004a, Hunter & Poxton 2001). Eniten vasta-aineita kyseisiä antigeenejä vastaan löydettiin terveiltä hevosilta, jotka olivat olleet kontaktissa sairastuneeseen hevoseen tai laiduntaneet laitumella, jossa tautia oli esiintynyt. (Hunter & Poxton 2001).

Ensimmäinen rokotuskokeilu on tehty jo viime vuosisadan alussa. Vuonna 1922 tehdyssä rokotuskokeilussa oli mukana yli 2000 hevosta. Puolet hevosista rokotettiin antitoksiinilla neutraloidulla botulinum-toksiinilla ja puolet toimi kontrolleina ilman minkäänlaista rokotusta. Rokotettujen ryhmässä kuolleisuus oli selvästi vähäisempi kuin rokottamattomilla. Ei-rokotettujen hevosten kuolleisuus oli 9,3 %, kerran rokotettujen 3,2 % ja kaksi kertaa rokotettujen 2,3 %. Vuonna 1923 rokotuskokeilu toistettiin krooniseen muotoon sairastuneesta hevosesta eristetyllä *C. botulinumilla* edellisenä vuonna käytetyn ihmisrokotteen sijaan. Tällä rokotteella rokotettujen kuolleisuus oli 1,5 % mutta rokottamattomien 8,2%. Yksikään hevonen, joka rokotettiin kaksi kertaa, ei menehtynyt tautiin. (Collier ym. 2001, Tocher ym. 1923, Tocher ym. 1924, Wood ym. 1999). Professori Gaigerin kritisoi aikanaan rokotuskokeilua ja esitettyä oman streptokokkiteoriaansa, unohdettiin *C. botulinum* taudinaiheuttajana yli puoleksi vuosisadaksi. (Hedderson & Newton 2004).

Rokotusten osalta tällä hetkellä on käynnissä pilottitutkimus. Tutkimus toteutetaan Skotlannin itäosissa. Tutkimuksessa on mukana hevosia ja poneja, mukana on yhteensä 100 eläintä. Pilottitutkimuksen takana ovat seuraavat tahot: The Equine Grass Sickness Fund, The Animal Health Trust and the Royal (Dick) School of Veterinary Studies ja University of Edinburgh. Pilottitutkimuksen pohjalta on tarkoitus tehdä mittavampi rokotuskokeilu, johon osallistuisi n. 1000 hevosta/ponia. Tämä olisi tarkoitus toteuttaa vuosien 2013-2014 aikana. (News and Reports: Veterinary Medicine: Pilot trial for vaccine against equine grass sickness. Veterinary Record 2012; 171:520 doi:10.1136/vr.e7890).

III. POTILASTAPAUKSET

1. Tausta tiedot

Suomessa on todettu vuosien 1999-2012 aikana 8 ”grass sickness” – tapaus. Kaikki todetut tapaukset on jouduttu lopettamaan. Diagnoosi on varmistettu *post mortem* tehdyllä neuronien histopatologisella tutkimuksella.

”Grass sickness” – tautia todettiin ensimmäisen kerran vuonna 1999 eräällä eteläsuomalaisella tilalla. Yksi tallin hevosista alkoi oireilla epätavallisesti. Hevonen tärisi ja hikoilu voimakkaasti. Rektaalitutkimuksessa ei havaittu poikkeavaa, mutta käden työntäminen peräsuoleen oli hevoselle kivuliasta. Oireet pahenivat nopeasti ja hevonen lopetettiin tilalla, jonne se myös haudattiin. Ruumiinavausta ei tehty. Muutama kuukausi tämän jälkeen toinen tilan hevosista alkoi oireilla vastaavanlaisesti. Hevonen lähetettiin Eläinlääketieteellisen tiedekunnan klinikalle, jossa se leikattiin kovan ummetusmassan poistamiseksi. Leikkauksen jälkeen hevosen kipuilu jatkui edelleen voimakkaana, suolistontoiminta ei palautunut ja hevonen lopetettiin. Ruumiinavauksessa todettiin ”grass sickness”. Tämän jälkeen samalla tallilla sairastui vastaavin oirein vuoden aikana useampi hevonen. Kaiken kaikkiaan viidellä tilan sairastuneista hevosista todettiin ”grass sickness” vuosien 1999-2000 aikana.

Tautia tavattiin kyseisellä tilalla seuraavan kerran vasta vuonna 2010, jolloin tilalla jouduttiin lopettamaan yksi vastaavin oirein sairastunut hevonen. Hevosella todettiin ”grass sickness” *post mortem* tutkimuksissa. Kyseisellä tilalla tehtiin vuosina 1999-2000 epidemiologia selvityksiä. Selvityksissä havaittiin, että sairastuneita yhdistävä tekijä oli muun muassa yksi tallin karsinoista, jossa kaikki sairastuneet hevoset olivat asuneet. Karsinoista otetuissa vesinäytteissä todettiin sädesieniä (*Actinomyces*-lajit), joiden merkitys ja yhteys tautiin jäi epäselväksi. Talli oli ollut aiemmin tyhjillään, jolloin vesi oli seissyt putkissa. (Tammiranta 2001)

Vuonna 2007 eräällä toisella eteläsuomalaisella tallilla sairastui yksi hevonen ähkyoireisiin. Oireet vakavoituivat nopeasti, hevonen tärisi ja hevosella esiintyi paikallista hikoilua. Hevosen kuljettaminen klinikalle ei ollut rajun kipuilun takia mahdollista. Hevonen lopetettiin ja ruumiinavausta ei tehty. Muutama viikko tapauksen jälkeen samalla tallilla sairastui toinen hevonen. Hevonen oli menettänyt painoaan jo jonkin aikaa ja sillä oli ollut ripulia. Oireiden edetessä hevonen alkoi täristä ja sillä esiintyi paikallista hikoilua. Hevonen muuttui ruokahaluttomaksi ja oli apea.

Klinikalle tuontipäivänä hevosen kunto oli romahtanut, sieraimista oli tullut verta ja sillä oli ollut nielemisvaikeuksia. Sairaalassa hevonen oli apeat ja hikinen, se seiso i ajoittain etujalat eteen ja takajalat taakse vedettynä, ei pystynyt nielemään ruokaa, oli kivulias ja sen sydämfrekvenssi oli koholla. Rektaalitutkimuksessa ei havaittu poikkeavaa. Hevoselle aloitettiin kipulääkitys ja suonensisäinen nesteytys. Muutosta parempaan ei kuitenkaan tapahtunut ja hevonen lopetettiin. Tilalla sairastui samoihin aikoihin myös poni vastaavin oirein. Myös ponia tutkittiin klinikalla, mutta muutosta parempaan ei havaittu ja poni jouduttiin lopettamaan. Molemmilla sairastuneilla todettiin ruumiinavauksessa ”grass sickness”. Sairastuneet laidunsivat tarhoissa, saivat lisäruokana väkirehuja ja kuivaa heinää ja olivat yöt sisällä.

2. Aineisto ja menetelmät

Tutkimuksen aineistona käytettiin Yliopistollisessa hevossairaalassa hoidettuja ”grass sickness” – tautiin sairastuneita hevosia. Tiedot potilaiden rodusta, sukupuolesta, iästä, oireista ja toimenpiteistä kerättiin Provet ®- potilasohjelmasta, Niina Tammirannan syventävien työstä ja Riitta-Mari Tulamon säilyttämistä vanhoista potilastiedoista (vuodelta 1999- 2000). Tiedot potilaiden *post mortem*- tutkimuksista kerättiin omistajien suostumuksella Eläinlääketieteellisen tiedekunnan patologian osastolta ja Evirasta. Viimeisen viiden vuoden aikana sairastuneille lähetettiin kyselykaavake olosuhteiden selvittämiseksi.

3. Tulokset

Tietojen etsiminen Provet ®- potilasohjelmasta oli melko helppoa potilaiden vähäisen määrän takia. Tiedot sairastuneiden hevosten nimistä saatiin ohjaavalta opettajalta Riitta-Mari Tulamolta. Vuonna 1999 ja 2000 sairastuneiden potilaiden tietojen kerääminen säilytetyistä potilaskertomuksista sekä Niina Tammirannan syventävien opintojen työstä oli haastavampaa. Potilastietojen kirjaamisen tarkkuus vaihteli, muun muassa olosuhteiden osalta: osalla oli kerrottu ruokinnasta, ulkoilusta ja vallitsevista olosuhteista, kun taas osalta ei löytynyt näitä tietoja ollenkaan.

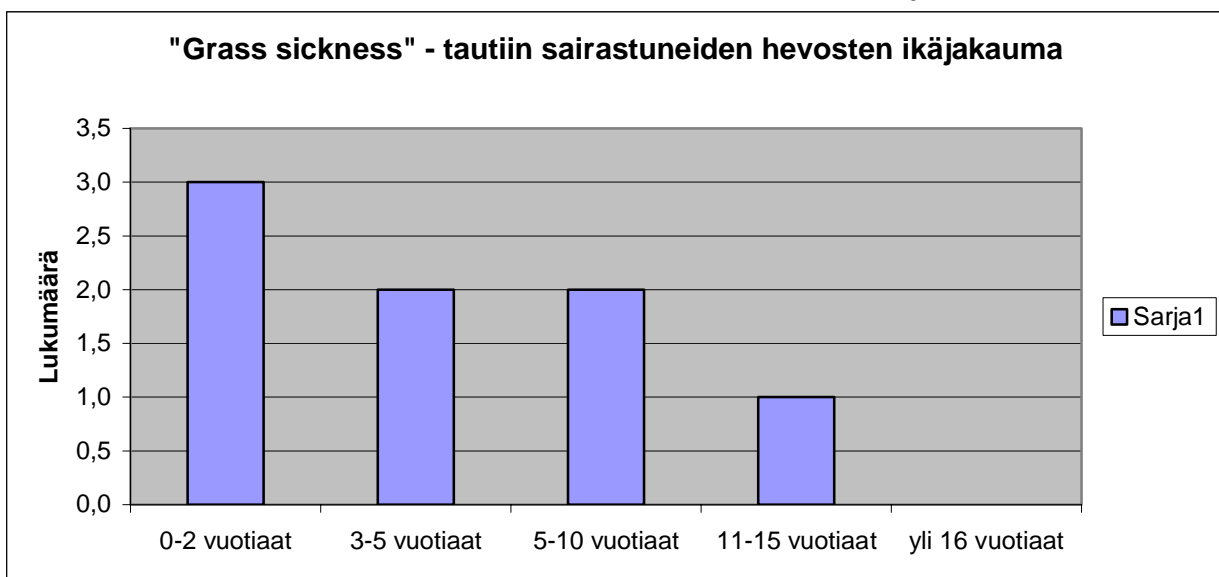
Vuoden 2007 jälkeen sairastuneiden potilaiden omistajiin oltiin yhteydessä puhelimitse, sähköpostitse ja postitse. Omistajille lähetettiin kyselykaavake olosuhteiden selvittämiseksi. Vastausprosentti oli 100%, mutta vastausten tarkkuus vaihteli.

3.1 Perustiedot

Sairastuneista hevosista 5 oli lämminverisiä, 1 puoliverinen, 1 kylmäverinen ja 1 poni. Sukupuolen perusteella jaoteltuna 4 oli tammoja, 2 ruunaa ja 2 oriita

Potilaiden ikä on vaihdellut välillä 1- 13 vuotta. (Taulukko 1.)

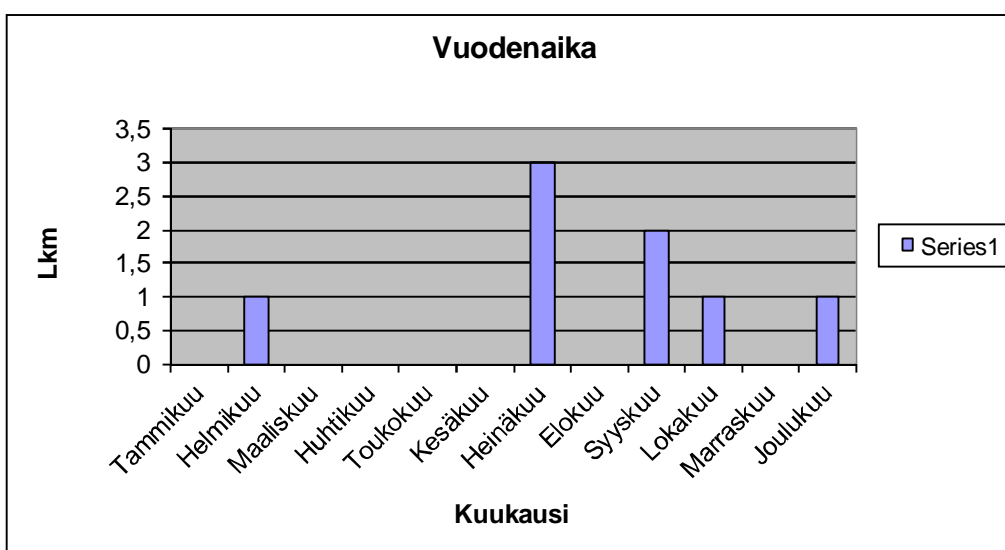
Taulukko 1: ”Grass sickness” – tautiin sairastuneiden hevosten ikäjakauma



3.2 Vuodenaika

Sairastumisia on esiintynyt eniten heinäkuussa (37,5 %). (Taulukko 2.)

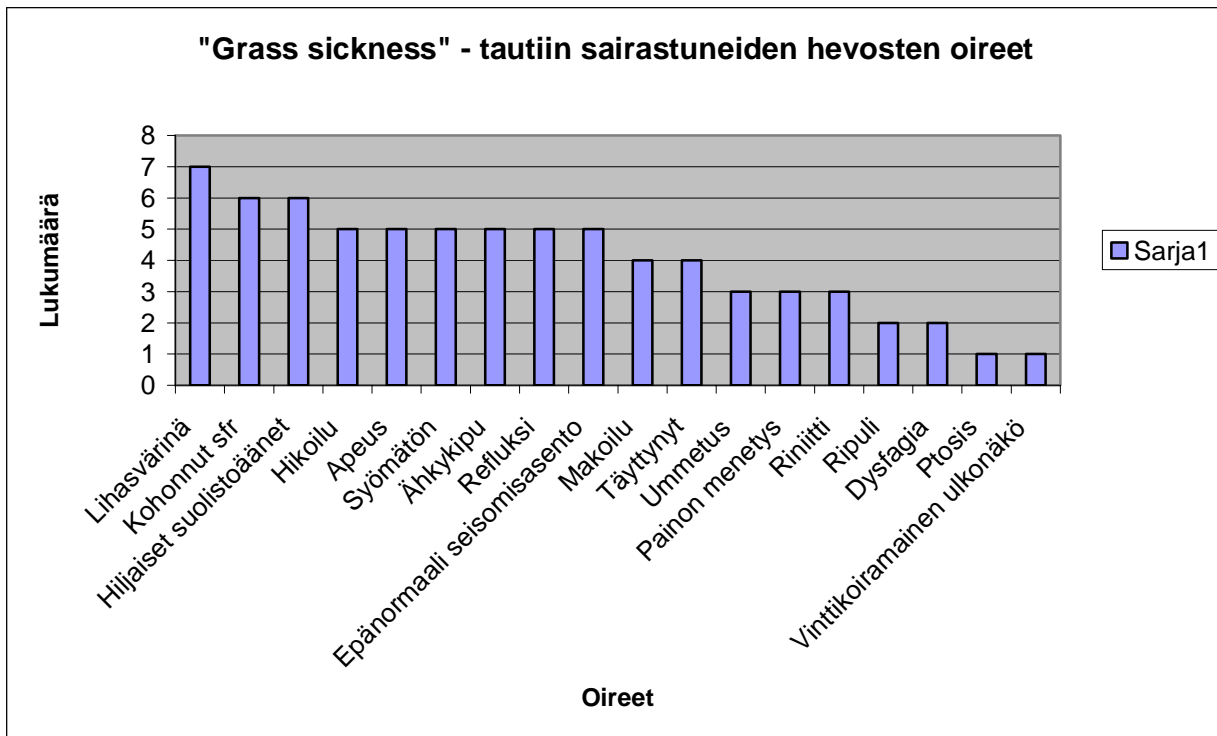
Taulukko 2: ”Grass sickness” – tautiin sairastuneiden hevosten sairastumiskuukausi



3.3 Oireet ja taudin muoto

Sairastuneiden tyypillisiä oireita olivat lihasvärinä (87,5%), kohonnut sydämenlyöntitiheys (sfr) (75%) ja hiljaiset suolistoaänet (75%). (Taulukko 3.) Osa hevosista oireili alkuun lievästi ja oireet pahentuivat sairauden edetessä.

Taulukko 3: ”Grass sickness” – tautiin sairastuneiden (8kpl) hevosten oireet



Potilaista 5 on sairastunut ”grass sickness” – taudin krooniseen muotoon ja 3 subakuuttiin muotoon.

3.4 Toimenpiteet

Osa tautiin sairastuneista leikattiin (3 kpl). Kaikki tautiin sairastuneet ovat jouduttu lopettamaan.

4. Pohdinta

Tähän liseniaatin työhön käytettävä potilasmateriaali on ollut erittäin rajallinen, sillä varmistettuja ”grass sickness” - tapauksia on ollut Suomessa vain 8 kappaletta. Aineiston vähäisen määrän takia ei voida tehdä mitään suurempia johtopäätöksiä muun muassa liittyen taudille

altistaviin tekijöihin Suomessa ja ikä-, rotu-, ja sukupuoli-jakaumaan. Ohessa on kuitenkin pohdiskelua Suomessa esiintyneistä tapauksista.

” Grass sickness” – tauti on merkittävä hevosten kuolleisuutta aiheuttava tauti. Tauti on levinnyt Iso-Britanniasta viimeisen sadan vuoden aikana aina pohjoismaihin asti sekä Atlantin valtameren toiselle puolelle Etelä- ja Pohjois-Amerikkaan. Pohjoismaista tautia on esiintynyt Suomen lisäksi Ruotsissa ja Norjassa. (Araya ym. 2002, Hedderson & Newton 2004, McCarthy ym. 2001, Uzal & Robles 1993, Woods & Gilmour 1991, Wright ym. 2010) Ensimmäisen kerran ”grass sickness” – tauti diagnosoitiin Suomessa vuonna 1999.

Se, miten tauti on kulkeutunut Suomeen, on mysteeri. Lintujen esiintyminen laitumella lisää taudin esiintymisen riskiä. (Newton ym 2004) Voi siis olla mahdollista, että tauti on kulkeutunut Suomeen lintujen mukana. Muita kulkeutumismahdollisuuksia voisi olla esimerkiksi tuontieläinten mukana tai rehun mukana. Suomeen tuodaan jonkin verran ulkomailta rehun raaka-aineita. Taudin kulkeutumisen selvittäminen on kuitenkin tällä hetkellä mahdotonta, koska taudin aiheuttajasta ei ole täyttä varmuutta.

Taudin on havaittu uusiutuvan samoilla tiloilla. (Gilmour & Jolly 1974, Wood ym 1998) Taudin uudelleen esiintymisen riski on sitä suurempi, mitä vähemmän aikaa edellisestä tautitapauksesta on kulunut. (Gilmour & Jolly 1974, Wood ym 1998) Myös Suomessa tauti on uusiutunut samoilla tiloilla. Vuonna 1999- 2000 sairastui samalla tilalla lyhyen ajan sisällä useampi hevonen. Merkittävää on kuitenkin, että samalla tilalla esiintyi yksi tautitapaus 10 vuotta myöhemmin. Tämän lisensiaatintyön puutteissa ei ole pystytty selvittämään, onko tällä yksittäisellä tapauksella epidemiologisia yhtäläisyyksiä 10- vuotta aiemmin sairastuneisiin tapauksiin. Tarkempien olosuhteiden kartoittaminen kymmenen vuoden takaa on mahdotonta.

Suomessa sairastumistapauksia on ollut eniten heinäkuussa. ”Grass sickness” – tautia todetaan eniten toukokuussa ja vähiten tammikuussa. (Doxey ym. 1991 b, Doxey ym . 1991a, Wood ym 1998, Wylie ym. 2011) Se, miksi Suomessa tapauksia on erityisesti heinäkuussa, voi selittyä ilmastollisilla olosuhteilla. Suomessa voi heinäkuussa olla ilmastollisesti samanlaiset olosuhteet kuin esimerkiksi eteläisemmässä Iso-Britanniassa on toukokuussa. Kirjallisuudesta poiketen Suomessa on todettu huomattava osuus tapauksista talvikuukausina eli sisäruokinta kautena. Erityisesti vuosina 1999-2000 todetut tapaukset ovat olleet alkusyksystä ja talviaikaan. Sisäruokinta-aikaan epäily kohdistuu väistämättä hevosten ravintoon, veteen, karsinoiden

kuivikkeisiin sekä tallin rakenteisiin. Taudin tarttumista suoraan hevosesta hevoseen ei ole raportoitu, joten sitä ei pidetä mahdollisena. Mitään suurempia johtopäätelmiä ei voida kuitenkaan tehdä vähäisen potilasmateriaalin takia.

Sairastuneet eläimet ovat suurimmaksi osaksi olleet nuori 0-2 – vuotiaita hevosia. Aiempien tutkimusten mukaan 4-5 vuoden ikäiset hevoset ovat alttiimpia sairastumaan verrattuna vanhempiin tai nuorempiin hevosiin. (Gilmour & Jolly 1974, McCarthy 2004a) Se, miksi Suomessa tautia on esiintynyt nuoremmilla, voi selittyä esimerkiksi sillä, että tallin populaatiosta suurin osa on voinut olla tähän ikäluokkaan kuuluvia. Voi myös olla, että Suomessa hevosilla ei ole minkäänlaista immuniteettia taudin aiheuttajaa vastaan. Esimerkiksi Iso-Britanniassa, jossa tautia tavataan huomattavasti enemmän, on aiemmin taudin kanssa kosketuksiin joutuneilla hevosilla todettu olevan pienempi riski sairastua. (Wood ym 1998) Epäillään, että hevoset ovat kehittäneet jonkin asteista vastustuskykyä taudin aiheuttajaa vastaan. (Hunter & Poxton 2001, Wood ym. 1998) Tätä tukee myös tutkimus, jossa havaittiin, että seerumin korkeammalla vasta-ainepitoisuudella *C. botulinumin* tyyppi C:n pinta-antigeeneja sekä neurotoksiinia vastaan oli taudilta suojaava vaikutus. (McCarthy ym. 2004a, Hunter & Poxton 2001)

Tämän hetkisen tiedon mukaan taudin aiheuttajaksi epäillään *C. botulinum* tyyppi C:tä, mutta itse taudin puhkeaminen olisi monen eri tekijän summa. (Edwards ym. 2010, Michl ym. 2011) Kirjallisuuden perusteella on epäilty, että suolistonmikrobiflooran toiminnan häiriöt voisivat mahdollisesti altistaa taudille. (Edwards ym. 2010, Michl ym. 2011, McGorum ym. 2000) Jälkikäteen on vaikea selvittää onko talliolosuhteissa tai ruokinnassa tapahtunut muutoksia, jotka olisivat voineet vaikuttaa esimerkiksi hevosten suoliston normaaliflooran tai immuniteettiin.

Rodulla ei ole todettu olevan vaikutusta sairauden esiintymiseen. (Wood ym. 1998, McCarthy ym. 2004a) Lämminveristen suuri esiintyminen voi selittyä lämminveristen suuremmasta määrästä tallipopulaatiosta ennemmin kuin lämminveristen alttiudesta sairastua muita rotuja helpommin. Ponien ennuste on muihin sairastuneisiin verrattuna huonompi. (Milne ym. 1994).

”Grass sickness” – taudin oireet ovat alkuun hyvin samanlaiset kuin ähkyn oireet. (Doxey ym. 1991c, Milne 1991, Wylie & Proudman 2009) Suomessa todetuilla potilailla tyypillisimpiä oireita olivat lihasvärinä, kohonnut sfr ja hiljaiset suolistoäännet. Kaikki nämä oireet ovat melko epäspesifisiä ja ne voidaan helposti yhdistää ähkyyn. Myös muut ”grass sickness” – taudissa havaitut ruoansulatuskanaavaan liittyvät oireet ovat tyypillisiä ähkyhevosille muun muassa

sekundäärinen ummetusmassa, ruokahaluttomuus, vatsaontelon täyttyminen sekä refluksin esiintyminen. (Doxey ym. 1991c, Milne 1991) Nielemisvaikeuksien toteaminen on haastavaa, kun hevonen on muutoin haluton syömään. ”Grass sickness” – tautiin sairastunut hevonen voidaankin kliinisten oireiden takia helposti sekoittaa ähkyyn. Potilastietojen perusteella kolme ”grass sickness” – tautiin sairastunutta hevosta leikattiin ähkyhevosena ummetusmassan poistamiseksi. Tässä vaiheessa sairastuneilla ei vielä osattu epäillä ”grass sickness” – tautia. ”Grass sickness” on Suomessa vielä niin harvinainen, ettei sitä osata huomioida ähkyoireiden aiheuttajana. Tämän takia myöskään diagnoosin varmistamiseen tarvittavia histologisia näytteitä ei ole otettu leikkausten yhteydessä. Diagnoosit varmistettiin vasta *post mortem* – tutkimuksissa, kun hevoset jouduttiin lopettamaan hoitoon vastaamattomina. On siis mahdollista, että ”grass sickness” – tauti on Suomessa alidiagnosoitu. Tautitapauksia voi todellisuudessa olla enemmän, mutta niitä ei ole toistaiseksi kyetty tunnistamaan. Perakuutisti ähkyyn kuolleet hevoset haudataan usein eikä ruumiinavausta tehdä. Myös patologisessa tutkimuksessa tietyt näytteet tulee ottaa tautia epäiltäessä.

Johtopäätelmänä voidaan pitää, että ”grass sickness” – tautia esiintyy myös Suomessa. Tautitapauksia esiintyy, mutta ei ole selvää, kuinka usein ja säännöllisesti tautia toistaiseksi maassamme ilmenee. Tällä hetkellä tapauksia on todettu kahdella eri tilalla, mutta tämä ei sulje pois sitä mahdollisuutta ettei-tautia voisi esiintyä muualla tai etteikö se leviäisi muualle Suomeen. ”Grass sickness” – tauti tulisi erityisesti pitää mielessä ähkyhevosten erotusdiagnostiikassa. Taudin esiintyvyydestä pidetään rekisteriä Iso-Britanniassa Animal Health Trustissa, jonne kaikki tautitapaukset olisi hyvä kirjata. (http://www.aht.org.uk/cms-display/egs_main.html)

IV. KIITOKSET

Erityisen suuri kiitos pitkäjänteisyydestä sekä hyvästä ohjauksesta ja avusta ohjaavalle opettajalleni Riitta-Mari Tulamolle. Iso kiitos myös Michael Hewetsonille lisenssiaatin työhöni hankkimista kuvista, sekä Scott Pirielle (Edinburghin Yliopisto) itse kuvista. Eviralle ja Eläinlääketieteellisen tiedekunnan patologian osastolle kiitos ruumiinavauspöytäkirjoista. Lisäksi haluan myös kiittää perhettäni projektin aikana tukemisesta.

V. KIRJALLISUUS

VIITTEET

Arya O., Vits L., Paredes E., Ildefonso R. Grass sickness in horses in southern Chile. *Vet Rec* 2002; 150: 695-697.

Barlow R.M. Neuropathological observations in grass sickness of horses. *J Comp Path* 1969; 79: 407-411.

Böhnel H., Wernery U., Gessler F. Two cases of equine grass sickness with evidence for soil-borne origin involving botulinum neurotoxin. *J vet Med* 2003; 50: 178-182.

Cassart D., Baise E., Cherel Y., Delguste C., Antoine N., Votion D., Amory H., Rollin F., Linden A., Coignoul F., Desmecht D. Morphological alterations in oxidative muscles and mitochondrial structure associated with equine atypical myopathy. *Equine vet J* 2007; 39: 26-32.

Collier D.St.J., Collier S.O., Rosedale P.D. Grass sickness – the same old suspects but still no convictions! *Equine vet J* 2001; 33: 540-542.

Cottrell D.F., McGorum B.C., Pearson G.T. The neurology and enterology of equine grass sickness: a review of basic mechanisms. *Neurogastroenterol mot* 1999; 11: 79-92.

Doxey D.L., Gilmour J.S., Milne E.M. The relationship between meteorological features and equine grass sickness (dysautonomia). *Equine vet J* 1991a; 23: 370-373.

Doxey D.L., Gilmour J.S., Milne E.M. A comparative study of normal equine populations and those with grass sickness (dysautonomia) in eastern Scotland. *Equine vet J* 1991b; 23: 365-369

Doxey D.L., Milne E.M., Ellison J., Curry P.J.S. Long-term prospects for horses with grass sickness (dysautonomia). *Vet Rec* 1998; 142: 207-209.

Doxey D.L., Milne E.M., Gilmour J.S., Pogson D.M. Clinical and biochemical features of grass sickness (equine dysautonomia). *Equine vet J* 1991c; 23: 360-364.

Doxey D.L., Milne E.M., Harter A. Recovery of horses from dysautonomia (grass sickness). *Vet Rec* 1995a; 137:585-588.

Doxey D.L., Tothill S., Milne E.M., Davis Z. Patterns of feeding and behaviour in horses recovering from dysautonomia (grass sickness). *Vet Rec* 1995b; 137: 181-183.

Doxey D.L., Milne E.M., Woodman M.P., Gilmour J.S., Chisholm H.K. Small intestine and colon neuropathy in equine dysautonomia (grass sickness). *Vet Research Comm* 1995b; 19: 529-543.

Doxey D.L., Robb J., Milne E.M., Gilmour J.S. Mycological studies on the equine intestinal tract with particular reference to equine dysautonomia (grass sickness). *Ann appl Biol* 1990; 117: 337-341.

Edwards S.E., Martz K.E., Rogge A., Heinrich M. Edaphic and phytochemical factors as predictors of equine grass sickness in the UK. *Front. Pharmacol.* 2010, 2, 10.3389/fphar.2010.00122

Fintl C., Milne E.M., McGorum B.C. Evaluation of urinalysis as an aid in the diagnosis of equine grass sickness. *Vet Rec* 2002; 151: 721-724.

Garret L.Y., Brown R., Poxton I. R. A comparative study of the intestinal microbiota of healthy horses and those suffering from equine grass sickness. *Vet Microbiology* 2002; 87: 81-88.

Gilmour J.S. Grass sickness. *In Pract* 1988; 10:165-167.

Gilmour J.S. Observations on neuronal changes in grass sickness of horses. *Res vet Sci* 1973; 15: 197-200.

Gilmour J.S., Jolly G.M. Some aspects of the epidemiology of equine grass sickness. *Vet Rec* 1974; 95: 77-81.

Greet T. R. C. & Whitwell K. E. Barium swallow as an aid to the diagnosis of grass sickness. *Equine vet J* 1986; 18: 294-297.

- Greig JR. Acute “grass disease”: an interpretation of the clinical symptoms. *Vet Rec* 1928; 8:31-34.
- Griffiths I.R., Kyriakides E., Smith S., Howie F., Deary A.W. Immunocytochemical and lectin histochemical study of neuronal lesions in autonomic ganglia of horses with grass sickness. *Equine vet J* 1993; 25: 446-452.
- Griffiths I.R., Smith S., Doxey D.L., Whitwell K., Love S. Evidence that the agent of equine grass sickness may reach neurons by retrograde axonal transport. *Vet Rec* 1994; 135: 520-523.
- Hahn C.N. & Mayhew I.G. Phenylephrine eyedrops as a diagnostic test in equine grass sickness. *Vet Rec* 2000; 147: 603-606.
- Hahn C.N., Mayhew I.G., Lahunta A. de. Central neuropathology of equine grass sickness. *Acta Neuropathol* 2001; 102: 153-159.
- Hedderson E.J. & Newton J.R. Meeting Report: Prospects for vaccination against equine grass sickness. *Equine vet J* 2004; 36: 186-191.
- Hodson N. P., Wright J. A., Hunt J. The sympato-adrenal system and plasma levels of adrenocorticotrophic hormone, cortisol and catecholamines in equine grass sickness. *Vet Rec* 1986; 118: 148-150.
- Hudson N.P.H. & Pirie R.S. Case report: Four cases of equine grass sickness: acute, subacute, chronic and surviving chronic grass sickness. *Equine vet Educ* 2005; 17:19-26.
- Hunter L.C., Miller J.K., Poxton I.R. The association of *Clostridium botulinum* type C with equine grass sickness: a toxicoinfection? *Equine vet J* 1999; 31(6): 492-499.
- Hunter L.C. & Poxton I.R. Systemic antibodies to *Clostridium botulinum* type C: do they protect horses from grass sickness (equine dysautonomia). *Equine vet J* 2001; 33: 547-553.
- Ireland J.L. & Newton J.R. Improving antemortem diagnosis of equine grass sickness. *Vet Rec* 2011; 12: 261-262.

John H.A., Creighton A.J., Baird A. Thoracic sympathetic chain ganglion abnormalities that may explain some of the clinical signs of grass sickness. *Vet Rec* 2001; 148: 180-182.

John H.A., Marrs J., Laffling A.J. Investigation of the susceptibility of equine autonomic neuronal cell lines, clonally derived from the same paravertebral ganglion, to toxic plasma from equine dysautonomia (grass sickness) cases. *Toxicology in vitro* 2000; 14: 459-465.

King J.N., Davies J.V., Gerring E.L. Contrast radiography of the equine oesophagus: effect of spasmolytic agents and passage of a nasogastric tube. *Equine vet J* 1990; 133-135.

Lannek N., Lindberg P., Persson F. A grass disease enzootic in stable-fed horses with an investigation of the aetiological role of the food. *Vet Rec* 1961; 73: 601-603.

Marrs J., Small J., Milne E.M., John H.A. Liver and biliary system pathology in equine dysautonomia (Grass sickness). *J vet Med* 2001; 48: 243-255.

McCarthy H.E., Proudman C.J., French N.P. The epidemiology of equine grass sickness – a literature review (1909-1999). *Vet Rec* 2001; 149: 293-300.

McCarthy H.E., French N.P., Edwards G.B., Poxton I.R., Kelly D.F., Payne-Johnson C.E., Miller K., Proudman C.J. Equine grass sickness is associated with low antibody levels to *Clostridium botulinum*: a matched case-control study. *Equine vet J* 2004a; 36: 123-129.

McCarthy H.E., French N.P., Edwards G.B., Miller K., Proudman C.J. Why are certain premises at increased risk of equine grass sickness? A matched case-control study. *Equine vet J* 2004b; 36: 130-134.

McGorum B.C., Fry S.C., Wallace G., Coenen K., Robb J., Williamson G., Aruoma O.I. Properties of herbage in relation to equine dysautonomia: Biochemical composition and antioxidant and prooxidant actions. *J Agric Food Chem* 2000; 48: 2346-2352.

Meier H. Equine Clinic, University of Berne, Switzerland: Equine Grass Sickness—Still an Enigma. *Equine dis Quart* 2013; 22, January.

Michl J., Modarai M., Edwards S., Heinrich M. Metabolomic analysis of Ranunculuc spp. as potential agents involved in the etiology of equine grass sickness. J agri food Chem 2011; 59: 10388-10393

Milne E.M. Clinical diagnosis and management of acute and subacute grass sickness. Equine vet Ed 1996; 2: 71-73.

Milne E.M., Doxey D.L., Gilmour J.S. Analysis of peritoneal fluid as a diagnostic aid in grass sickness (equine dysautonomia). Vet Rec 1990 a; 127: 162-165.

Milne E.M., Doxey D.L., Gilmour J.S. Serum lipids and lipoproteins in equine colic and grass sickness. Res vet Sci 1990 b; 48: 170-174.

Milne E.M., Doxey D.L., Kent J.E. Acute phase proteins in grass sickness (equine dysautonomia). Res vet Sci 1991; 50 : 273-278.

Milne E.M, Doxey D.L., Woodman M.P., Cuddeford D., Pearson R.A. An evaluation of the use of cisapride in horses with chronic grass sickness (equine dysautonomia). British vet J 1996; 152: 537-549.

Milne E.M. Grass sickness. Equine vet Educ 1991; 3:196-199.

Milne E.M., Kelley A.M., Pearson G.R. Comparison of ileal and rectal biopsies in the diagnosis of equine grass sickness. Vet Rec 2011; 168, 266a.

Milne E.M., Pirie R.S., McGorum B.C., Shaw D.J. Evaluation of formalin-fixed ileum as the optimum method to diagnose equine dysautonomia (grass sickness) in simulated intestinal biopsies. J Vet diagn inv 2010; 22: 248-252.

Milne E.M. & Wallis N. Nursing the chronic grass sickness patient. Equine vet Educ 1994; 6: 217-219.

Milne E.M., Woodman M.P., Doxey D.L. Use of clinical measurements to predict the outcome in chronic cases of grass sickness (equine dysautonomia). Vet Rec 1994; 134: 438-440.

Newton J.R., Hedderson E.J., Adams V.J., McGorum B.C., Proudman C.J., Wood J.L.N. An epidemiological study of risk factors associated with the recurrence of equine grass sickness (dysautonomia) on previously affected premises. *Equine vet J* 2004; 36: 105-112.

Nunn F.G., Pirie R.S., McGorum B., Wernery U., Poxton I.R. Comparison of IgG antibody levels to *Clostridium botulinum* antigens between euthanased and surviving cases of chronic grass sickness. *Res vet Sci* 2007a; 83: 82-84.

Nunn F.G., Pirie R.S., McGorum B., Wernery U., Poxton I.R. Preliminary study of mucosal IgA in the equine small intestine: specific IgA in cases of acute grass sickness and controls. *Equine vet J* 2007b; 39: 457-460.

Obel A.L. Studies on grass disease. The morphological picture with special reference to the vegetative nervous system. *J Comp Path* 1955; 65: 334-340.

Owen R.H., Kelly D.F. Complete clinical recovery of a pony with histologically confirmed chronic grass sickness. *Vet Rec* 2003; 153: 597-598.

Pool W.A. "Grass disease" in horses. *Vet Rec* 1928; 8: 23-30.

Prince D., Corcoran B.M., Mayhew I.G. Changes in nasal mucosal innervation in horses with grass sickness. *Equine vet J* 2003; 35: 60-66.

Ralston, S.L. Feeding problems. *Current Therapy in Equine Medicine*. NE Robinson (toim) Philadelphia, WB Saunders 1987; 123-126.

Robb J., Doxey D., Milne E., Whitwell K., Robles C., Uzal F, John H. The isolation of potentially toxigenic fungi from the environment of horses with grass sickness and mal seco. Teoksessa: Hahn C. ym. Grass sickness, equine motor neuron disease and related disorders. Proceedings of the first international workshop, Bern, Switzerland 26-27.10.1995. *Equine vet J Suppl* 1997; 52-54.

Schwarz, B., Brunthaler, R., Hahn, C., van den Hoven, R. Outbreaks of equine grass sickness I Hungary. *Vet Rec* 2012; 170: 75.

Scholes S.F.E., Vaillant C., Peacock P., Edwards G.B., Kelly D.F. Enteric neuropathy in horses with grass sickness. Vet Rec 1993a; 132: 647-651.

Scholes S.F.E., Vaillant C., Peacock P., Edwards G.B., Kelly D.F. Diagnosis of grass sickness by ileal biopsy. Vet Rec 1993b; 133: 7-10. European college of veterinary surgeons; The use of a standing laparotomy technique to collect biopsies of the ileum. Proceedings, European College of Veterinary surgeons.

Shotton H.R., Lincoln J., McGorum B.C. Effects of equine grass sickness on sympathetic neurons in prevertebral and paravertebral ganglia. J Comp Path 2011; 145: 35-44.

Tammiranta Niina. Hevosen ”grass sickness” –tauti – kirjallisuuskatsaus ja potilastapauksia. Syventävien opintojen opinnäytetyö 2001.

Tocher J.F., Brown W., Tocher J.W. Grass sickness investigation report. Vet Rec 1923; 3: 37-45, 75-89.

Tocher J.F. Grass sickness in horses. Trans. Royal Highland Agric Soc Scotland 1924; 36: 65-83.

Uzal F.A. & Robles C.A. Mal seco, a grass sickness- like syndrome of horses in Argentina. Vet Res Comm 1993; 17: 449-457.

Wagget B. E., McGorum B.C., Wernery U., Shawn D.J., Pirie R.S. Prevalence of *Clostridium perfringens* in faeces and ileal contents from grass sickness affected horses: Comparisons with 3 control populations. Equine vet J 2010; 42: 494-499.

Wales A.D & Whitwell K.E. Potential role of multiple rectal biopsies in the diagnosis of equine grass sickness. Vet Rec 2006; 158: 372-377.

Walker AB. The relationship between grass disease of horses and botulism. Br J Exp Pathol 1929; 10: 352-360.

Watson T.D.G. & Sullivan M. Effects of detomidine on equine oesophageal function as studied by contrast radiography. *Vet Rec* 1991; 129: 67-69.

Whitewell K. E. Does grass sickness cross the placenta? A preliminary study. *Br vet J* 1992; 148: 81-83.

Wood J.L.N., McGorum B.C., Mayhew I.G. Equine dysautonomia: has grass been blamed unfairly all this time. *Equine vet J* 1999; 31: 451-452.

Wood, J.L.N., Milne E.M., Doxey D.L. A case control study of grass sickness (equine dysautonomia) in the United Kingdom. *Vet J* 1998; 156: 7-14.

Wright A., Beard L., Bawa B., Bras J. Dysautonomia in a six-year-old mule in the United States. *Equine vet J* 2010; 42: 170-173.

Wylie C.E. & Proudman C.J. Equine grass sickness: Epidemiology, Diagnosis and global distribution. *Vet Clin N Amer, Equine Pract* 2009; 25: 381-399.

Wylie C.E., Proudman C.J., McGorum B.C., Newton J.R. A nationwide surveillance scheme for equine grass sickness in Great Britain: Results for the period 2000-2009. *Equine vet J* 2011; 571-579.

Woods J.A. & Gilmour J.S. A suspected case of grass sickness in the Falkland Islands. *Vet Rec* 1991; 128: 359-360.