GRANSKAD ARTIKEL

Förgiftning hos hund orsakad av cyanobakterier

Denna litteraturstudies syfte är att beskriva kunskapsläget kring akut cyanotoxinförgiftning hos hund, med fokus på toxiner som förekommer i Sverige. Artikeln utgör författarens skriftliga arbete för specialistkompetens i hunden och kattens sjukdomar.

Författare och foto: Frida Hardenberg, *leg veterinär, Evidensia Södra djursjukhuset*
Handledare: Elin Reimegård, *leg veterinär, specialist i hunden och kattens sjukdomar, Evidensia södra djursjukhuset*

Cyanobakterier, även kallade blågröna alger, är kända för att kunna bilda olika typer av toxiner som frisätts i sjöar och hav. Dessa toxiner förekommer i svenska vatten och kan orsaka fatala förgiftningar hos hundar. Symtombilden vid en förgiftning varierar beroende på vilken typ av toxin som är aktuell. Hos hund har både förgiftningar med hepatotoxiner och neurotoxiner observerats, med akut leversvikt respektive neurologiska avvikelser som följd. Antidot för toxinerna saknas och behandling är därför främst symtomatisk och understödjande. Förloppet är ofta snabbt och prognosen för överlevnad är generellt dålig när symtom väl har utvecklats. Denna litteraturstudie ger en översikt över cyanobakteriers hepato- och neurotoxiner, toxinernas mekanismer, akuta toxiska effekter, diagnostik samt behandlingsalternativ.

Inledning

Cyanobakterier är en stor grupp mikroorganismer som är naturligt förekommande i sjöar och hav (7, 55). Tidigare klassificerades cyanobakterier som alg, vilket har gett upphov till benämningen blågrön alg, men detta är alltså en begreppsförvirring då det egentligen rör sig om bakterier (46, 55). Cyanobakterier spelar en viktig roll i ekosystemet men under vissa förhållanden kan en masstillväxt, även kallad blomning (eller algblomning), av bakterier ske (35, 36). Vid blomning kan vissa arter av cyanobakterier bilda toxiner (cyanotoxiner) som frisätts i vattnet när bakterien utsätts för stress eller dör (35, 37, 43).

Rapporter om hundar förgiftade av cyanotoxiner förekommer från hela världen, inklusive Sverige, och dödligheten hos drabbade individer är hög (3, 11, 58). Hundar får framförallt i sig toxiner genom att dricka kontaminerat vatten, men förgiftningar har även inträffat via förtäring av vattenlevande djur eller växter som har exponerats för toxiner (52, 58). Antalet rapporterade fall av mortalitet och morbiditet är globalt sett relativt låg: mellan år 2001 och 2010 finns 72 fall beskrivna (58). I Sverige har försäkringsbolaget If (9 % av djurförsäkringsmarknaden [29]) tre registrerade förgiftningsfall de senaste fem åren (Jenny Stenberg, If, pers medd 2019). Agria för ingen statistik över förekomst av cyanotoxinförgiftningar (Agria Djurförsäkring, pers medd 2019).

Denna litteraturstudies syfte är att beskriva kunskapsläget kring akut cyanotoxinförgiftning hos hund, med fokus på toxiner som förekommer i Sverige.

Cyanobakterier och cyanotoxiner

I Sverige sker blomning av cyanobakterier företrädelsevis under perioden juni till augusti (59). Blomningen gynnas av lugnt och varmt väder samt påverkas av tillgången på näringsämnen som fosfor och kväve (36). I Östersjön har blomningen intensifierats de senaste decennierna (48) och en fortsatt ökning förutspås till följd av klimatförändringar och övergödning av vattentäkter (28, 36). Alla blomningar är dock inte toxiska trots fynd av potentiellt toxinproducerande arter. I en svensk studie hade 47 % av vattenproverna från blomningar innehåll av cyanotoxiner (57). Globalt sett uppskattas cirka 25–75 % av blomningar vara toxiska (5).

Flera arter av cyanobakterier förekommer i svenska vattentäkter och vissa av dem kan bilda cyanotoxiner (tabell 1). Cyanotoxiner har en bred diversitet och kan utifrån effekt delas in i fyra huvudsakliga grupper: hepatotoxiner (mikrocystin och nodularin), neurotoxiner (anatoxin och saxitoxin), cytotoxiner och dermatoxiner/endotoxiner (37).

HEPATOTOXIN

Toxikologi

Hepatotoxinerna nodularin och mikrocystin har liknande kemisk struktur och toxisk effekt. Toxinerna absorberas från tarmen och vidare in i hepatocyterna genom aktiv transport av transportproteinet organisk anjontransporterande polypeptid (OATP) (7). I hepatocyterna, som är toxinernas primära målceller, inhiberas aktiviteten av enzymerna proteinfosfatas 1 och 2A vilket har observerats hos exempelvis råtta och människa (13, 50). Studier på råtta (15, 25, 56), människa (4) och karp (26) visar att inhiberingen av enzymerna resulterar i en hyperfosforylering av proteiner i cellens cytoskelett. Detta leder till att cellen inte kan bibehålla normal struktur och tappar förmågan att adherera till andra celler. Till följd av detta ses celldöd av hepatocyter, vilket i sin tur kan leda till akuta fatala intrahepatiska blödningar eller leverinsufficiens (18, 25). Nodularin och mikrocystin kan även orsaka leverskada genom att inducera oxidativ stress via reaktiva syreradikaler och lipidperoxidering, vilket kan leda till cellskada och celldöd (6, 26). Detoxifiering av toxinerna anses främst ske genom konjugering med glutation (7, 18). Detta gör att mängden glutation är avgörande för kroppens förmåga att göra sig av med toxinet (7). Toxinernas LD50 för hund är inte känt (7).

Mikrocystin utsöndras både via avföring och urin (42), information om nodularins eliminering saknas. Toxinernas primära målorgan är levern men transportörerna OATP finns även i exempelvis njurar, tyroidea och blod-hjärnbarriären vilket gör att toxinet kan påverka

även dessa organ (16, 27). Njurskador i samband med förgiftning av mikrocystin och nodularin finns beskrivet hos hund (45, 53).

Förutom de direkt toxiska effekterna kan även sekundära komplikationer följa av skador som toxinerna orsakar. Levern producerar fibrinogen, protrombin och majoriteten av koagulationsfaktorerna samt ansvarar för vitamin K-beroende aktivering av koagulationsfaktorer (30). Levern producerar också trombopoitetin vilket krävs vid tillverkningen av trombocyter (30). Om hepatocyterna skadas och inte längre kan upprätthålla dessa funktioner kan koagulationsrubbningar och trombocytopeni uppstå. Dessa avvikelser kan även ske sekundärt till disseminerad intravasal koagulation (DIC) vilket har misstänkts i kliniska fall av hepatointoxinationer (10, 40).

Symtom

Kliniska symtom som vanligen uppvisas vid förgiftning är nedsatt allmäntillstånd, svaghet, kräkningar och inappetens (10, 21, 32, 40, 44, 45, 53). Vissa hundar utvecklar även diarré (10, 53). Dehydrering har noterats vid klinisk undersökning och buksmärta samt hepatomegali kan ibland påvisas vid abdominal palpation (10, 32, 44, 45, 53). Ikterus utvecklas ofta inom ett par dagar efter exponering (21, 40, 45). Även spontana blödningar som epitaxis, gastrointestinala blödningar och petechier kan uppstå (10, 32, 40, 44, 53).

Hur snabbt hundar insjuknar varierar mellan rapporterade fall, från inom en timme upp till två dygn efter intag av förorenat vatten har observerats (10, 32, 40, 44, 51). Dödsfall har inträffat inom några timmar upp till flera dygn efter förgiftning, antingen som en direkt följd av sjukdomsförloppet eller på grund av avlivning när hundarnas tillstånd har försämrats trots behandling (10, 21, 32, 45, 51).

Diagnostik

Den mest karaktäristiska biokemiska förändringen som ses vid hepatoxinintoxination är ett kraftigt stegrat alaninaminotransferas (ALAT) (10, 21, 40, 44, 45, 53). Även alkalisk fosfatas (ALP), bilirubin och aspartataminotransferas (ASAT) kan vara förhöjt (10, 40, 44, 45, 53). Övriga biokemiska förändringar som har observerats är hypoalbuminemi, hypoproteinemi och hypokolesterolemi (40, 44). Ospecifika elektrolytrubbningar kan förekomma med hypokalemi, lindrig hyperkloremi, hyperglykemi eller hypoglykemi (10, 40, 44, 53). Koagulationsparametrar kan vara onormala med förlängd partiell tromboplastintid (APTT), protrombintid (PT) och trombintid samt hög d-dimer och hypofibrinogenemi (10, 44, 45, 53).

Trombocytopeni och anemi är rapporterade i flera fall av intoxination med hepatotoxin (10, 32, 40, 44, 45). Den vita blodbilden kan vara normal eller uppvisa neutrofili och lymfopeni (10, 40, 45).

Vid samtida toxininducerad njurskada kan även stegrat kreatinin, urea och fosfat ses (45, 53).

Patologiska förändringar inkluderar både makro- och mikroskopiska tecken på akut hepatit och hemorragisk nekros (10, 45). I de fall där njurarna är påverkade kan en akut tubulär nekros observeras (45, 53).

Det finns flera biologiska och kemiska metoder för att analysera cyanotoxiner (35). Gas- eller vätskekromatografi-masspektrometri (GC respektive LC-MS) har hög sensitivitet och kan detektera alla typer av toxiner i både vätska och vävnader vilket gör att de i dagsläget anses vara ”golden standard” (35, 40). Analysen är dock avancerad och dyr (31, 35). Analys av cyanotoxiner kan även ske med immunokemiska kit som är både enklare och billigare (31, 35). Denna metod har dock en begränsad användning på material utöver vatten eftersom biologiska komponenter kan leda till felaktiga resultat och slutsatser (53).

Toxiner bildade av cyanobakterier, även kallade blågröna alger, kan orsaka dödliga förgiftningar hos hundar. Sjukdomsförloppet är ofta snabbt när symtom väl har utvecklats.

Mikrocystin har, med enzymkopplad immunadsorberande analys respektive LC-MS, detekterats i misstänkt förgiftningskälla samt i maginnehåll, urin, blod, levervävnad och galla hos förgiftade djur (17, 40, 53). En jämförande studie mellan urin, galla, njurvävnad, levervävnad och blod visar att nivåerna av mikrocystin var högst i urin och

Tabell 1: Arter av potentiellt toxinproducerande cyanobakterier som kan förekomma i svenska vattendrag (57, 59)

Art	Förekomst	Toxin
Nodularia spumigena	Bräckvatten	Nodularin
Dolichospermum (f.d. Anabaena) spp.	Sötvatten, bräckvatten	Anatoxin, mikrocystin
Aphanizomenon spp.	Sötvatten, bräckvatten	Anatoxin, saxitoxin
Microcystis spp.	Sötvatten, bräckvatten	Mikrocystin
Planktothrix (f.d. Oscillatoria) spp.	Sötvatten, bräckvatten	Mikrocystin

FORTSÄTTER PÅ NÄSTA SIDA ►

lägst i blod (17). Nodularin har via LC-MS påvisats i vävnadsprover från lever och njure, samt i liten mängd i tunntarmsvävnad från en förgiftad hund (45).

Behandling

Det saknas specifik antidot för hepatotoxiner och i många fall är förloppet snabbt vilket gör att dödligheten är hög trots påbörjad behandling (20, 40). Behandling fokuseras på att minska vidare exponering, symtomatisk behandling och leverunderstödjande behandling.

Kräkning kan induceras på asymtomatiska djur som nyligen har konsumerat förorenat vatten (40). Patienten bör även tvättas för att avlägsna eventuella kvarvarande bakterier eller toxiner i pälsen. Aktivt kol binder måttligt till mikrocystin och kan därmed dekontaminera förorenat vatten, men studier på möss som har behandlats förebyggande med aktivt kol innan toxinintag har inte visat någon ökad överlevnad (34). När toxin har blandats med aktivt kol har dock dödligheten minskat (34). Studier på oral behandling med aktivt kol efter exponering förefaller saknas hos både djur och människa.

Kolestyramin är ett läkemedel som binder till gallsyror i tarmen, den har även en förmåga att binda till mikrocystin och kan därmed minska upptag av toxin och förhindra enterohepatisk cirkulation (40). Läkemedlet har använts vid ett fall av mikrocystinförgiftning hos hund med gott resultat (40).

Rifampin och cyklosporin A är substanser som föreslås kunna inhibera det cellulära upptaget av toxiner och har vid experimentella studier på möss minskat mortaliteten vid förebyggande behandling (23, 24, 41). Det är dock endast rifampin som har en studerad fördelaktig effekt även vid behandling 15 minuter efter exponering (24). Cyklosporin A har inte visat någon skyddande effekt givet samtidigt eller efter toxinet i experimentella studier på möss (22).

Antioxidanter som vitamin E, selen, silymarin och *N*-acetylcystin har en skyddande verkan mot den oxidativa stress som kan uppstå, men effekten är framförallt påvisad vid förebyggande behandling innan exponering (20).

S-adenosylmetionin (SAMe) är en essentiell endogen molekyl som medverkar vid flera cellulära biokemiska reaktioner och är bland annat prekursor till glutation. Glutation är en endogen antioxidant som motverkar oxidativ stress och medverkar i detoxifieringsprocesser i levern (1, 6). SAMe-nivåerna kan minska till följd av en leverskada (1). Brist på SAMe kan i sin tur förvärra en samtida leverskada samt leda till kolestas som resulterar i ackumulation av potentiellt toxiska gallsalter i lever och blod (1). Tillskott av SAMe kan därför vara fördelaktigt och ha en protektiv funktion vid leverskada. Kliniska studier av denna behandling vid förgiftningar saknas dock.

Vätsketerapi är avgörande för att behandla eventuell chock, elektrolytrubbningar, dehydrering och pågående förluster (40, 44). Utifrån symtom kan även gastroprotektiva och antiemetiska läkemedel behövas (40, 44, 45). Vitamin B har getts i kliniska fall för att stödja leverns funktion (21, 40, 44). Vid allvarligare koagulationsrubbningar kan tillskott med vitamin K samt transfusion av blodprodukter som helblod eller plasma vara nödvändigt (10, 44).

Neurotoxin

Anatoxin (anatoxin-a, hemoanatoxin-a samt anatoxin-a(s)) och saxitoxin är de mest välkända och relevanta neurotoxinerna. Bägge typer kan finnas i svenska vattentäkter (31). Saxitoxin är framförallt känd för att orsaka paralytisk skaldjursförgiftning vid förtäring av marina livsmedel, men har de senaste åren blivit mer uppmärksammande även i söt- och brackvatten (7). Det finns få rapporter om saxitoxinförgifting hos hundar. År 2018 inträffade dock saxitoxinförgiftningar hos hundar i England som hade ätit uppsköljda marina djur (52). De senaste åren

Rapporter om hundar förgiftade av cyanotoxiner förekommer från hela världen, inklusive Sverige.

har även flertalet andra neurotoxiner påvisats globalt, men information kring deras toxicitet och kliniska relevans är ännu sparsam (7).

Toxikologi

Neurotoxiner kan orsaka potentiellt fatala förlamningar av skelett- och andningsmuskulatur genom olika verkningsmekanismer (7, 8, 9). Anatoxin-a och homoanatoxin-a verkar som potenta kolinerga agonister på pre- och postsynaptiska nikotinerga acetylkolinreceptorer i neuroner och neuromuskulära kopplingar vilket har studerats på bland annat råttor (2, 7). Anatoxin-a(s) ger, baserat på studier hos råtta, en irreversibel inhibering av acetylkolinesteras (enzym som bryter ned acetylkolin) vilket leder till att koncentrationerna av acetylkolin ökar och orsakar en neural överstimulering (33). Saxitoxin binder till cellers natriumkanaler vilket har observerats i exempelvis råttors skelettmuskulatur och i hundhjärtan (9, 19). Detta leder till att spridningen av nervimpulser i drabbade nerv- och muskelceller blockeras (9). Saxitoxin kan även binda till kaliumkanaler samt partiellt blockera kalciumkanaler, vilket har studerats på humana cellinjer respektive musceller (49, 54).

Hur toxinerna metaboliseras och elimineras är inte fastställt men anatoxin-a har påvisats i galla och urin hos en förgiftad hund vilket tyder på att toxinet i viss utsträckning utsöndras därigenom (39). Toxinernas LD50 för hund är inte känt (7).

Symtom

Kliniska symtom vid förgiftning inkluderar kramper, fascikulationer, svaghet, vinglighet, parapares, salivering, kräkning, andningsdepression och cyanos samt takykardi och hypertension (12, 14, 38, 39). Även avsaknad av hotrespons och pupillreflex har observerats (39).

Förloppet vid en neurointoxination är snabbt. Vid kliniska fall har symtom utvecklats 5–40 minuter efter exponering och död har inträffat 30–60 minuter efter exponering (12, 38). Det förekommer dock även fall där det har gått ett par timmar mellan exponering och utveckling av kliniska symtom (39).

Diagnostik

Inga typiska avvikelser i hematologi eller biokemi ses vid neurointoxination. Inte heller observeras några specifika patologiska förändringar vid obduktion (14, 38, 39).

Neurotoxiner detekteras genom samma analysmetoder som för hepatotoxiner (se ovan). Anatoxin-a har med LC-MS detekterats i misstänkt förgiftningskälla samt i maginnehåll, urin och galla hos förgiftade djur (12, 14, 38, 39). Analys av serum förefaller dock inte

lika känsligt (39). Saxitoxin har med LC-MS påvisats i vävnadsprover från tunntarm samt spårmängder i lever, njure och mjälte hos en förgiftad hund, toxinet kunde däremot inte påvisas i hjärnvävnad eller blodprov i detta fall (52).

Behandling

Det saknas antidot och specifik behandling mot neurotoxiner. Rapporter om kliniska fall och behandling av dessa är få och i de fall som finns beskrivna har behandling haft liten eller utebliven effekt (38). Precis som vid intoxination av hepatotoxiner är det viktigt att tvätta hunden ren från eventuella rester i pälsen. Med tanke på förgiftningens snabba förlopp och neuromuskulära påverkan är det inte alltid lämpligt att inducera kräkning (39). Ventrikelsköljning kan dock övervägas. Det saknas uppgifter om effekten av aktivt kol vid neurointoxinationer men det rekommenderas att övervägas vid kliniska fall (39). Eventuella kramper behöver kontrolleras genom symtomatisk behandling med exempelvis bensodiazepiner, fenobarbital eller propofol (39).

Vid fall av anatoxin-a(s)-förgiftning har symtomatisk behandling med atropin (antikolinergika) föreslagits (8). I en experimentell studie på råttor sågs att förebyggande atropinbehandling gav en stabilisering av hjärtfrekvens, blodtryck och andningsfrekvens samt en längre överlevnadstid (8).

På grund av toxinernas potentiellt fatala påverkan på andningen behöver patienterna noga respiratorisk övervakning och vid tecken på hypoventilation krävs mekanisk ventilation (39).

Diskussion

Det kan konstateras att cyanotoxiner är potenta, snabbverkande och kan orsaka fatala effekter hos hund. Ofta insjuknar hundarna hastigt och avlider trots påbörjad behandling (10, 21, 39, 45). Neurotoxiner kan även orsaka plötsliga dödsfall innan veterinär hinner uppsökas (38). Vid hepatotoxinförgiftning kan man dessutom, förutom de direkt toxiska effekterna på hepatocyterna, se komplikationer som koagulationsrubbningar och DIC. Detta, i kombination med att antidot saknas, gör att prognosen vid en fulminant cyanotoxin-förgiftning är dålig. Det finns dock fall av hepatoxinförgiftning där hundar överlevt efter intensiv veterinärvård (40, 44).

Att påvisa cyanobakterier i vatten eller magsäcksinnehåll kan stärka misstanke om förgiftning men anses inte vara diagnostiskt då inte alla arter eller stammar är toxinproducerande (44, 57). Detektion av själva cyanotoxinet krävs därför för en säker diagnos (44).

Trots att det finns metoder för att påvisa cyanotoxin i vattenprover eller djurmaterial kan en säker diagnos vara svårt att ställa på grund av att många laboratorier saknar eller har begränsade möjligheter att utföra dessa analyser (40). SVA utför exempelvis i dagsläget inga analyser med avseende på cyanotoxin (47). För information om ackrediterade laboratorier i Sverige som utför analys av cyanotoxiner i vattenprover kan Sveriges nationella ackrediteringsorgan (Swedac) kontaktas (31). På grund av brist på lättillgängliga och effektiva analyser för att påvisa toxinet kan en sannolikhetsdiagnos behöva ställas utifrån enbart anamnes, kliniska symtom och typiska förändringar på blodprover eller vid obduktion.

Eftersom antidoter saknas fokuseras behandling på symtom och understödjande behandling. På grund av de fåtal kliniska fall som finns beskrivna får olika behandlingsregimer som används ses mer som förslag än som praxis. Det är även svårt att dra några definitiva slutsatser från experimentella studier där olika läkemedel har undersökts. Studierna är gjorda främst på möss, råtta eller fisk vilket gör att hänsyn till möjliga artvariationer måste tas i bedömningen. Ofta fokuserar dessa studier endast på förebyggande behandling och har ett onaturligt exponeringsförfarande (intraperitoneala injektioner) (20). I de flesta fall saknas studier på läkemedlens effekt efter att en förgiftning har uppstått. Rifampin har dock en påvisbar effekt även vid giva efter toxinexponering. Dock inkluderar studien endast data för giva 15 minuter efter exponering, något som sällan går att uppnå i kliniska fall. Rifampin är även en antibiotika och med tanke på bristande belägg för effekt vid kliniska fall är behandling tveksam med gällande antibiotikapolicy. Det finns andra föreslagna behandlingar för att förhindra toxinupptag, som exempelvis kolestyramin som kan ha haft effekt i ett anekdotiskt fall (40). Eftersom större studier med kontrollgrupp saknas kan det dock inte fastställas om kolestyramin har haft en avgörande effekt eller om hunden skulle återhämtat sig även utan denna behandling.

I dagsläget saknas heltäckande och tillförlitlig statistik över förekomsten av cyanotoxinförgiftningar i Sverige. Försäkringsbolaget If har enligt uppgift tre registrerade diagnoser under de senaste fem åren (Jenny Stenberg, If, pers medd 2019). Det bör dock observeras att endast diagnos ses och att information kring vad denna baseras på saknas. Förekomst av falskt positiva diagnoser bland dessa kan därför inte uteslutas. Som tidigare har diskuterats finns det svårigheter med att ställa en säker diagnos på kliniska fall, det finns därför också en risk för att ett mörkertal föreligger. Eftersom uppgifter om dosresponssamband saknas kan det även spekuleras i att låga doser skulle kunna ge mildare eller subkliniska symtom som inte resulterar i veterinärkontakt. Sammanfattningsvis är den sanna förekomsten av cyanotoxinförgiftningar hos hund inte känd.

Eftersom en fortsatt ökning av blomningar i Östersjön förutspås (28, 36) skulle detta kunna leda till att även antalet förgiftningsfall kan komma att öka. Mer kunskap kring förekomst och behandling är därför önskvärd för att kunna hantera kliniska fall på lämpligaste sätt.

Summary

Cyanobacteria (also known as blue-green algae) are known for their ability to produce different types of toxins in lakes and seas. The toxins occur in Swedish waters and can cause fatal poisonings in dogs. The clinical symptoms that follows a toxicosis depends on the type of toxin. Poisonings with both hepatotoxins and neurotoxins have been observed in dogs, with acute liver failure or neurological abnormalities as a consequence. Since no antidote exists, treatment relies on symptomatic and supportive care. However, the progression is often rapid and the prognosis for survival is generally poor once symptoms have developed. This literature review provides an overview of the hepato- and neurotoxins of cyanobacteria, the mechanisms of the toxins, their acute toxic effects, as well as possible diagnostics and treatment options.

REFERENSER

1. *Anstee QM & Day CP. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. J Hepatol, 2012, 57, 5, 1097–1109.*
2. *Aronstam RS & Witkop B. Anatoxin-a interactions with cholinergic synaptic molecules. Proc Natl Acad Sci, 1981, 78, 7, 4639-4643.*
3. *Backer LC, Landsberg JH, Miller M, Keel K & Taylor TK. Canine cyanotoxin poisonings in the United States (1920s–2012): Review of suspected and confirmed cases from three data sources. Toxins, 2013, 5, 9, 1597-1628.*
4. *Batista T, de Sousa G, Suput JS, Rahmani R & Šuput D. Microcystin-LR causes the collapse of actin filaments in primary human hepatocytes. Aquat Toxicol, 2003, 65, 1, 85-91.*
5. *Bláha L, Babica P & Maršálek B. Toxins produced in cyanobacterial water blooms-*

FORTSÄTTER PÅ NÄSTA SIDA ▸

REFERENSER FORTSÄTTNING

toxicity and risks. Interdiscip Toxicol, 2009, 2, 2, 36-41.

6. *Bouaicha N & Maatouk I. Microcystin-LR and nodularin induce intracellular glutathione alteration, reactive oxygen species production and lipid peroxidation in primary cultured rat hepatocytes. Toxicol Lett, 2004, 148, 1-2, 53-63.*

7. *Buratti FM, Manganelli M, Vichi S, Stefanelli M, Scardala S, Testai E & Funari E. Cyanotoxins: Producing organisms, occurrence, toxicity, mechanism of action and human health toxicological risk evaluation. 2017. Arch Toxicol, 91, 3, 1049-1130.*

8. *Cook WO, Iwamoto GA, Schaeffer DJ, Carmichael WW & Beasley VR. Pathophysiologic Effects of Anatoxin-a (s) in Anaesthetized Rats: The Influence of Atropine and Artificial Respiration. Pharmacol Toxicol, 1990, 67, 2, 151-155.*

9. *Cusick KD & Sayler GS. An Overview on the Marine Neurotoxin, Saxitoxin: Genetics, Molecular Targets, Methods of Detection and Ecological Functions. Mar Drugs, 2013, 11, 4, 991–1018.*

10. *DeVries SE, Galey FD, Namikoshi M & Woo JC. Clinical and pathologic findings of blue-green algae (Microcystis aeruginosa) intoxication in a dog. J Vet Diagn Invest, 1993, 5, 3, 403–408.*

11. *Edler L, Fernö S, Lind MG, Lundberg R & Nilsson PO. Mortality of dogs associated with a bloom of the cyanobacterium Nodularia spumigena in the Baltic Sea. Ophelia, 1985, 24, 2, 103-109.*

12. *Edwards C, Beattie KA, Scrimgeour CM & Codd GA. Identification of anatoxin-a in benthic cyanobacteria (blue-green algae) and in associated dog poisonings at Loch Insh, Scotland. Toxicon, 1992, 30, 10, 1165-1175.*

13. *Eriksson JE, Toivola D, Meriluoto JAO, Karaki H, Han YG & Hartshorne D. Hepatocyte deformation induced by cyanobacterial toxins reflects inhibition of protein phosphatases. Biochem Biophys Res Commun, 1990, 173, 3, 1347-1353.*

14. *Faassen EJ, Harkema L, Begeman L & Lurling M. First report of (homo) anatoxin-a and dog neurotoxicosis after ingestion of benthic cyanobacteria in The Netherlands. Toxicon, 2012, 60, 3, 378-384.*

15. *Falconer IR & Yeung DS. Cytoskeletal changes in hepatocytes induced by Microcystis toxins and their relation to hyperphosphorylation of cell proteins. Chem Biol Interact, 1992, 81, 1-2, 181-196.*

16. *Feurstein D, Holst K, Fischer A & Dietrich DR. Oatpassociated uptake and toxicity of microcystins in primary murine whole brain cells. Toxicol Appl Pharmacol, 2009, 234, 2, 247–255.*

17. *Foss AJ, Aubel MT, Gallagher B, Mettee N, Miller A & Fogelson SB. Diagnosing Microcystin Intoxication of Canines: Clinicopathological Indications, Pathological Characteristics, and Analytical Detection in Postmortem and Antemortem Samples. Toxins, 2019, 11, 8, 456.*

18. *Gehringer MM, Shephard EG, Downing TG, Wiegand C & Neilan BA. An investigation into the detoxification of microcystin-LR by the glutathione pathway in Balb/c mice. Int J Biochem Cell Biol, 2004, 36, 5, 931-941.*

19. *Guo X, Uehara A, Ravindran A, Bryant SH, Hall S & Moczydlowski E. Kinetic basis for insensitivity to tetrodotoxin and saxitoxin in sodium channels of canine heart and denervated rat skeletal muscle. Biochemistry, 1987, 26, 24, 7546-7556.*

20. *Guzmán-Guillén R, Puerto M, Gutiérrez-Praena D, Prieto A, Pichardo S, Jos Á, Campos A, Vasconcelos V & Cameán A. Potential use of chemoprotectants against the toxic effects of cyanotoxins: A review. Toxins, 2017, 9, 6, 175.*

21. *Harding GA. Death of a dog attributed to the cyanobacterial (blue-green algal) hepatotoxin nodularin in South Africa. J S Afr Vet Assoc, 1995, 66, 4, 256-259.*

22. *Hermansky SJ, Casey PJ & Stohs SJ. Cyclosporin A–a chemoprotectant against microcystin-LR toxicity. Toxicol Lett, 1990, 54, 2–3, 279–85.*

23. *Hermansky SJ, Stohs SJ, Eldeen ZM, Roche, VF, Mereish, KA. Evaluation of potential chemoprotectants against microcystin-LR hepatotoxicity in mice. J Appl Toxicol, 1991, 11, 1, 65–73.*

24. *Hermansky SJ, Wolff SN & Stohs SJ. Use of rifampin as an effective chemoprotectant and antidote against microcystin-LR toxicity. Pharmacology, 1990, 41, 4, 231–6.*

25. *Hooser SB, Beasley VR, Waite LL, Kuhlenschmidt MS, Carmichael WW & Haschek WM. Actin filament alterations in rat hepatocytes induced in vivo and in vitro by microcystin-LR, a hepatotoxin from the blue-green alga, Microcystis aeruginosa. Vet Pathol, 1991, 28, 4, 259-266.*

26. *Jiang J, Shan Z, Xu W, Wang X, Zhou J, Kong D & Xu J. Microcystin-LR induced reactive oxygen species mediate cytoskeletal disruption and apoptosis of hepatocytes in Cyprinus carpio L. PLoS One, 2013, 8, 12.*

27. *Kalliokoski A & Niemi M. Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. Br J Pharmacol, 2009, 158, 3, 693-705.*

28. *Karlberg M. The future for microplankton in the Baltic Sea - Effects of SWS and climate change. Doctoral thesis, Göteborgs universitet/University of Gothenburg, Sverige, 2017.*

29. *Konkurrensverket/Nordqvist, L & Adamsson J. (2018). Bättre konkurrens om fler byter djurförsäkring. Stockholm, Elanders Sverige AB, Konkurrensverkets rapportserie 2018:6.*

30. *Lawrence YA & Steiner JM. Laboratory Evaluation of the Liver. Vet Clin North Am Small Anim Pract, 2017, 47, 3, 539–553.*

31. *Livsmedelsverket. (2018). Handbok Dricksvattenrisker - Cyanotoxiner i dricksvatten. Från https://www.livsmedelsverket.se/globalassets/publikationsdatabas/rapporter/2018/2018-handbok-dricksvattenrisker-cyanotoxiner-i-dricksvatten.pdf*

32. *Lürling M & Faassen EJ. Dog poisonings associated with a Microcystis aeruginosa bloom in the Netherlands. Toxins, 2013, 5, 3, 556-567.*

33. *Mahmood NA & Carmichael WW. Anatoxin-a (s), an anticholinesterase from the cyanobacterium Anabaena flosaquae NRC-525-17. Toxicon, 1987, 25, 11, 1221–1227.*

34. *Mereish KA & Solow R. Interaction of microcystin-LR with SuperChar: water decontamination and therapy. J Toxicol Clin Toxicol, 1989, 27, 4–5, 271–80.*

35. *Merel S, Walker D, Chicana R, Snyder S, Baurès E & Thomas O. State of knowledge and concerns on cyanobacterial blooms and cyanotoxins. Environment international, 2013, 59, 303–327.*

36. *O'neil JM, Davis TW, Burford MA & Gobler CJ. The rise of harmful cyanobacteria blooms: the potential roles of eutrophication and climate change. Harmful algae, 2012, 14, 313–334.*

37. *Pearson L, Mihali T, Moffitt M, Kellmann R & Neilan B. On the chemistry, toxicology and genetics of the cyanobacterial toxins, microcystin, nodularin, saxitoxin and cylindrospermopsin. Mar drugs, 2010, 8, 5, 1650–1680.*

38. *Puschner B, Hoff B & Tor ER. Diagnosis of anatoxin-a poisoning in dogs from North America. J Vet Diagn Invest, 2008, 20, 1, 89–92.*

39. *Puschner B, Pratt C & Tor ER. Treatment and diagnosis of a dog with fulminant neurological deterioration due to anatoxin-a intoxication. J Vet Emerg Crit Care, 2010, 20(5), 518–522.*

40. *Rankin KA, Alroy KA, Kudela RM, Oates SC, Murray MJ & Miller MA. Treatment of cyanobacterial (microcystin) toxicosis using oral cholestyramine: Case report of a dog from Montana. Toxins, 2013, 5, 6, 1051–1063.*

41. *Rao PV, Jayaraj R & Bhaskar AS. Protective efficacy and the recovery profile of certain chemoprotectants against lethal poisoning by microcystin-LR in mice. Toxicon, 2004, 44, 7, 723–30.*

42. *Robinson NA, Pace JG, Matson CF, Miura, GA & Lawrence WB. Tissue distribution, excretion and hepatic biotransformation of microcystin-LR in mice. J Pharmacol Exp Ther, 1991, 256, 1, 176–82.*

43. *Ross C, Santiago-Vázquez L & Paul V. Toxin release in response to oxidative stress and programmed cell death in the cyanobacterium Microcystis aeruginosa. Aquat Toxicol, 2006, 78, 1, 66–73.*

44. *Sebbag L, Smee N, Van der Merwe D, Schmid D. Liver failure in a dog following suspected ingestion of blue-green algae (Microcystis spp.): a case report and review of the toxin. J Am Anim Hosp Assoc, 2013, 49, 5, 342–346.*

45. *Simola O, Wiberg M, Jokela J, Wahlsten M, Sivonen K & Syrjä P. Pathologic findings and toxin identification in cyanobacterial (Nodularia spumigena) intoxication in a dog. Vet pathol, 2012, 49, 5, 755–759.*

46. *Stanier RY, Sistrom WR, Hansen TA, Whitton BA, Castenholz RW, Pfennig N &*

REFERENSER FORTSÄTTNING

Gherna RL. Proposal to place the nomenclature of the cyanobacteria (blue-green algae) under the rules of the International Code of Nomenclature of Bacteria. Int J Syst Evol Microbiol, 1978, 28, 2, 335–336.

47. *Statens veterinärmedicinska anstalt, SVA. (2018). Algtoxinpåverkan på djur. Hämtad 6 maj, 2019, från https://www.sva.se/djurhalsa/fodersakerhet/kemiska-faror-i-foder/algtoxinpaverkan-pa-djur*

48. *Suikkanen S, Laamanen M & Huttunen M. Longterm changes in summer phytoplankton communities of the open northern Baltic Sea. Estuar Coast Shelf Sci, 2007, 71, 3-4, 580-592.*

49. *Su Z, Sheets M, Ishida H, Li F & Barry WH. Saxitoxin blocks L-type ICa. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 308, 1, 324-329.*

50. *Sun Y, Zheng Q, Sun YT, Huang P, Guo ZL & Xu LH. Microcystin-LR induces protein phosphatase 2A alteration in a human liver cell line. Environ Toxicol, 2014, 29, 11, 1236–1244.*

51. *Trevino-Garrison I, DeMent J, Ahmed F, Haines-Lieber P, Langer T, Ménager H, Neff J, van der Merwe D & Carney, E. Human illnesses and animal deaths associated with freshwater harmful algal blooms—Kansas. Toxins, 2015, 7, 2, 353-366.*

52. *Turner A, Dhanji-Rapkova M, Dean K, Milligan S, Hamilton M, Thomas J, Poole, C, Haycock J, Spelman-Marriott J, Watson A, Hughes K, Marr B, Dixon A & Coates L. Fatal canine intoxications linked to the presence of saxitoxins in stranded marine organisms following winter storm activity. Toxins, 2018, 10, 3, 94.*

53. *van der Merwe D, Sebbag L, Nietfeld JC, Aubel MT, Foss A & Carney E. Investigation of a Microcystis aeruginosa cyanobacterial freshwater harmful algal bloom associated with acute microcystin toxicosis in a dog. J Vet Diagn Invest, 2012, 24, 4, 679–687.*

54. *Wang J, Salata, JJ & Bennett PB. Saxitoxin is a gating modifier of HERG K+ channels. J Gen Physiol, 2003, 121, 6, 583–598.*

55. *Whitton BA & Potts M. Introduction to the Cyanobacteria. I: Whitton BA (red), Ecology of cyanobacteria II: their diversity in space and time, Dordrecht, Nederländerna, Springer Science & Business Media, 2012, 1–13.*

56. *Wickstrom ML, Khan SA, Haschek WM, Wyman JF, Eriksson JE, Schaeffer DJ & Beasley VR. Alterations in microtubules, intermediate filaments, and microfilaments induced by microcystin-LR in cultured cells. Toxicol Pathol, 1995, 23, 3, 326–337.*

57. *Willén T & Mattsson R. Waterblooming and toxinproducing cyanobacteria in Swedish fresh and brackish waters, 1981-1995. Hydrobiologia, 1997, 353, 181–192.*

58. *Wood R. Acute animal and human poisonings from cyanotoxin exposure—A review of the literature. Environ Int, 2016, 91, 276–282.*

59. *Öberg J. (2017). Cyanobacteria blooms in the Baltic Sea. HELCOM Baltic Sea Environment Fact Sheets 2017. Hämtad 26 mars, 2019, från http://helcom.fi/baltic-sea-trends/environment-fact-sheets/eutrophication/cyanobacterial-blooms-in-the-baltic-sea/*

Agria Vårdguide söker fler veterinärer

Agria Vårdguide erbjuder digital rådgivning från veterinärer där det passar djurägaren bäst. I appen får djurägaren rådgivning direkt i mobilen genom video- eller telefonsamtal.

Om dig
Veterinärerna på Agria Vårdguide är alla legitimerade veterinärer med bred klinisk erfarenhet. Vi lägger stor vikt vid skickligt kundbemötande samt att du är kommunikativ och noggrann. Som veterinär på Agria Vårdguide kommer du vara en del av ett underbart team som hjälper och peppar varandra. Vi ser gärna att du har god pedagogisk förmåga och brinner för att dela med dig av dina kunskaper, både till djurägarna och dina kollegor.

Om tjänsten
Som veterinär på Agria Vårdguide är du med och skapar trygghet för djur och människor. Just nu växer vi så det knakar vilket innebär att vi är på jakt efter flera duktiga veterinärer som vill vara en del av vårt härliga team. Agria Vårdguide finns tillgänglig för våra kunder 07-24 alla dagar i veckan.

Låter det intressant?
Intervjuer och urval sker löpande, så välkommen med din ansökan redan idag! Skicka din ansökan till **johan@agriavetguide.com**

För mer information, var vänlig kontakta Johan Carlsson
johan@agriavetguide.com
010-126 02 72

Agria Djurförsäkring