



UNIVERSITEIT GENT
FACULTEIT DIERGENEESKUNDE
Academiejaar 2002-2003

POLYNEURITIS EQUI
Literatuurstudie & retrospectieve studie

Door
Gaby van Galen

Promotor: Dr. H. Nollet
Copromotor: Prof. Dr. P. Deprez

Scriptie voorgedragen tot het behalen
van het diploma van dierenarts

De auteur en de promotor geven de toelating dit afstudeerwerk voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van resultaten uit dit afstudeerwerk.

VOORWOORD

Deze scriptie wil ik graag opdragen aan mijn opa en aan mijn paard Chester. Beiden zijn helaas enkele jaren geleden gestorven, maar ze zijn voor mij nog steeds een grote stimulans om mijn doel, dierenarts worden, te bereiken. Ik vind het erg jammer dat mijn opa niet meemaakt dat ik binnenkort zal afstuderen. Hij zou zo trots zijn.

Chester is speciaal voor het schrijven van deze scriptie een zeer grote inspiratie geweest; hij is geëuthanaseerd vanwege een progressief verlopend cauda equina syndroom. Opa en Chester, ik zal jullie nooit vergeten.

Bij het schrijven van mijn scriptie heb ik veel hulp gekregen van mijn promotor Heidi Nollet. Daar ben ik haar heel erg dankbaar voor. Ook mijn copromotor prof. P. Deprez wil ik bij deze bedanken.

Koen Chiers wil ik graag bedanken voor de hulp bij de autopsie, de uitleg bij de microscopische preparaten, het maken van de foto's daarvan en het uitvoeren van een aantal immunohistochemische testen.

Dan wil ik zeker ook Denis Verwilghen, Tim Erkens en Steven Theunis bedanken voor de hulp met de computer en het corrigeren van mijn tekst. Jongens, dank jullie wel!

Wendy en Geert van Plot-it, bedankt voor het afdrukken en inbinden van mijn scriptie. Ad Verhagen, dank je wel voor de materiele ondersteuning en voor alle andere dingen.

Tenslotte wil ook mijn moeder, mijn oma, Rian Megens, Oi-lin Man en speciaal Denis Verwilghen bedanken, omdat zij er altijd voor mij zijn als ik ze nodig heb.

INHOUD

SAMENVATTING - KEY WORDS	1
INLEIDING	2
DEEL I: LITERATUURSTUDIE	3
1. INLEIDENDE ANATOMIE EN FYSIOLOGIE	3
1.1. De cauda equina.....	3
1.2. De nervi spinales	3
1.3. Bezenewing van de blaas.....	5
2. EPIDEMIOLOGIE.....	6
3. SYMPTOMEN.....	6
3.1. De acute fase.....	6
3.2. De chronische fase.....	7
4. PATHOLOGISCHE BEVINDINGEN.....	10
4.1. Macroscopische bevindingen.....	11
4.2. Lichtmicroscopische bevindingen	12
4.3. Elektronenmicroscopische bevindingen	14
5. ETIOLOGIE EN PATHOGENESE	17
5.1. Basisprincipes.....	17
5.2. Hypothesen over de etiologie	21
6. DIFFERENTIAALDIAGNOSE	24
6.1. Congenitaal en erfelijk.....	24
6.2. Infectieus	25
6.3. Traumatisch	28
6.4. Toxisch	29
6.5. Tumoraal.....	29
6.6. Overige aandoeningen	30
7. DIAGNOSE	30
7.1. Symptomatologie.....	30
7.2. Bloedonderzoek	31
7.3. Rectaal onderzoek.....	32
7.4. Analyse van het cerebrospinaal vocht (CSV)	32
7.5. Elektromyografie (EMG)	32
7.6. Transcraniale magnetische stimulatie	33
7.7. Radiografie	34
7.8. Thermografie	34
7.9. Urinaire profilometrie.....	34
7.10. Cauda equina biopsie.....	34
7.11. Postmortale diagnose.....	34
8. BEHANDELING.....	35
8.1. Symptomatische behandeling	35
8.2. Behandeling gericht op het zenuwstelsel.....	36
9. PROGNOSE.....	37
DEEL II: RETROSPECTIEVE STUDIE	38
1. SIGNALEMENT, ANAMNESE EN KLINISCH ONDERZOEK.....	38
2. AANVULLENDE TESTEN, BEHANDELING EN EVOLUTIE.....	39
3. POSTMORTALE BEVINDINGEN	40
3.1. Geval 1	40
3.2. Geval 7	42
4. EINDCONCLUSIES	43
LITERATUURLIJST	45

SAMENVATTING - KEY WORDS

Polyneuritis equi is een zeldzame neurologische aandoening bij het paard zonder een duidelijke ras-, geslachts- of leeftijdsprevalentie. Het wordt klinisch gekenmerkt door een **cauda equina syndroom**, vaak gecombineerd met een aantasting van één of meerdere kopzenuwen. De letsels bestaan uit een chronische granulomateuze ontsteking van de aangetaste zenuwen. De etiologie en de pathogenese zijn nog niet volledig gekend, maar men veronderstelt dat het een allergische neuritis betreft als gevolg van trauma of een infectieuze aandoening. Hierdoor zou er namelijk een vrijstelling van myeline-antigenen in de bloedbaan ontstaan, die leidt tot de productie van antistoffen tegen het P2-proteïne en aldus tot het ontstaan van een allergische neuritis. De belangrijkste differentiaaldiagnoses zijn trauma, EHV-1 myeloencefalopathie, Equine Protozoal Myelencefalitis (EPM) en tumoren. De diagnose kan pas met zekerheid postmortaal worden gesteld. De behandeling bestaat uit een symptomatische behandeling (o.a. ledigen van het rectum en de blaas, antibiotica) en een behandeling specifiek gericht op het zenuwstelsel (corticosteroiden, DMSO, vitamine B1). Gezien de slechte prognose wordt in veel gevallen overgegaan tot euthanasie.

KEY WORDS: Polyneuritis equi – Cauda equina neuritis – Paard

SUMMARY - KEYWORDS

Polyneuritis equi is a rare neurological disease in the horse without an obvious predisposition for a specific breeding, sex or age. Clinically, it is characterised by a **cauda equina syndrome**, often combined with a paralysis of one or more cranial nerves. The lesions exist of a chronic granulomatous inflammation of the affected nerves. The etiology and the pathogenesis are not completely clear yet, but it is thought to be an allergic neuritis caused by trauma or by an infectious disease. Because of the trauma or infection there will be a release of myelin-antigens in the blood, leading to the production of antibodies against the P2-protein and thus to an allergic neuritis. The most important differential diagnoses are trauma, EHV-1 myeloencefalopathy, Equine Protozoal Myelencefalitis (EPM) and tumours. The exact diagnosis is only possible after postmortal necropsy. The treatment exists of a symptomatic treatment (emptying the rectum and the bladder, antibiotics) and of a treatment specific for the nervous system (corticosteroids, DMSO and vitamin B1). Because of the poor prognosis, most horses are euthanised.

KEY WORDS: Polyneuritis equi – Cauda equina neuritis – Horse

INLEIDING

Polyneuritis equi is een zeldzame neurologische aandoening bij het paard. Een andere vaak gebruikte naam voor deze ziekte is “cauda equina neuritis”, omdat de aantasting van de cauda equina zowel klinisch (een cauda equina syndroom) als histologisch (een chronische granulomateuze ontstekingsreactie) op de voorgrond treedt. Vaak zijn echter ook andere zenuwen, zoals de kopzenuwen, in het proces betrokken. In 1944 werd door Sjölte de term “polyneuritis equi” ingevoerd, die veel exacter de letsels reflecteert.⁴⁷ Gezien de veel gebruikte term “cauda equina neuritis” niet geheel correct is, wordt ook in deze scriptie de term “polyneuritis equi” gehanteerd.

Benamingen in de Duitse taal zijn: “Hammelschwanz des Pferdes”^{1,9,12,15,52} en “Schweif-Sphinkteren Lähmung”.^{9,52}

De eerste beschrijving van paarden met deze symptomen dateert reeds uit de 19^e eeuw in Engeland (Brainbridge, 1833).^{10,16} Gedurende de daaropvolgende jaren werd de aandoening ook gerapporteerd op het Europese vasteland (Dexler, 1897¹⁰; Amman, 1936¹; Sjölte, 1944^{10,47}) en in Amerika (Rooney, 1968³¹; Milne, Carbonell, 1970³¹). Echter pas in 1973 werden de eerste bevestigde gevallen in Engeland door Greenwood en Barker beschreven.¹⁶ In België werden de eerste bevestigde gevallen in 1991 gerapporteerd door Deprez *et al.*¹⁰

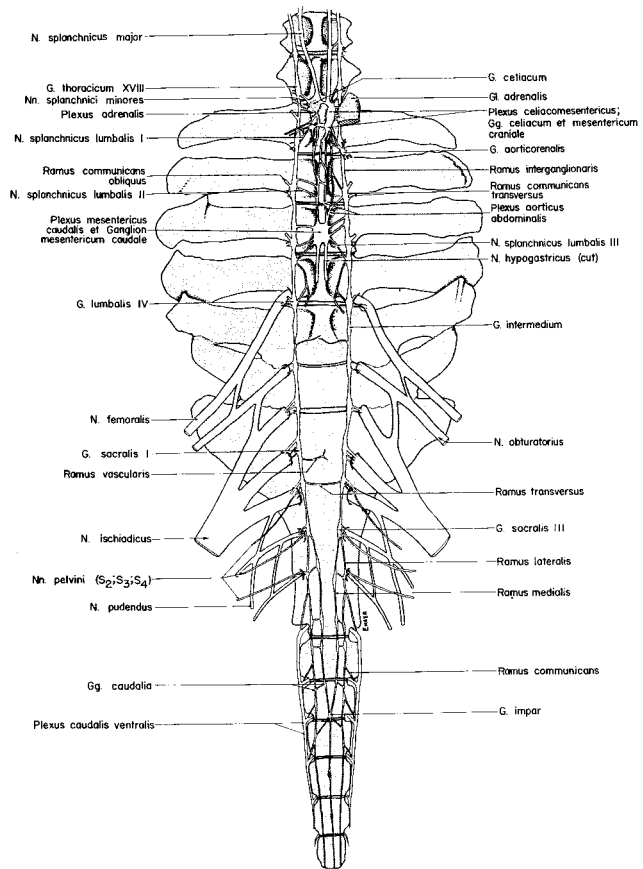
Deze scriptie bestaat uit een uitgebreide literatuurstudie aangevuld met een kleine retrospectieve studie. Deze retrospectieve studie beschrijft een aantal paarden, die de afgelopen twee jaar op de Dienst Inwendige Ziekten verdacht werden van polyneuritis equi.

DEEL I: LITERATUURSTUDIE

1. INLEIDENDE ANATOMIE EN FYSIOLOGIE

1.1. DE CAUDA EQUINA

Tijdens de embryonale ontwikkeling groeit de wervelkolom verder uit dan het ruggenmerg. Hierdoor komt de oorsprong van de achterste nn. spinales steeds meer craniaal te liggen ten opzichte van de corresponderende wervels en lopen de zenuwen schuin naar caudaal alvorens via de foramina intervertebralia het wervelkanaal te verlaten. Caudaal wordt het ruggenmerg smaller en vormt het een conus medullaris, die uitloopt op een smal draadvormig filum terminale. De conus medullaris, het filum terminale en de sacrale en coccygeale spinale zenuwen vormen samen de cauda equina. Bij het paard vindt de hoogte van de hoogte sacraalwervel.^{5,45,59}



FIGUUR 1: De cauda equina bij het paard⁴⁵

1.2. DE NERVI SPINALES

De rami dorsales van de nn. spinales bevatten sensibele (en parasymphatische) vezels. De rami ventrales bevatten motorische (en symphatische) vezels.

Het paard heeft 8 paar cervicale, 18 paar thoracale, 6 paar lumbale en 5 paar sacrale spinale zenuwen. Omdat bij polyneuritis equi vooral de cauda equina aangetast is, zal enkel de anatomie van de meest caudaal gelegen spinale zenuwen verder besproken worden.^{5,45}

1.2.1. DE LENDEZENUWEN – NN. LUMBALES

Ramus dorsalis:

- medialis: innerveert de ruggestreckers (voornamelijk de mm. multifidi).
- lateralis: nn. clunium craniales (1ste huidtak).

innerveert de huid van de lendestreek en van het kruis tot tegen de knie.

Ramus ventralis: de rami ventrales vormen de plexus lumbalis.

Uit de **plexus lumbalis** ontstaan:

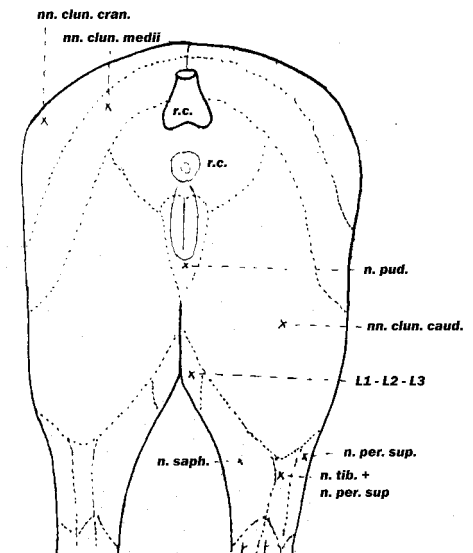
Zenuw	Oorsprong	Takken	Innervatie
N. iliohypogastricus	L1	r. cutaneus lateralis (2de huidtak)	<ul style="list-style-type: none"> m. obliquus externus abdominis huid tot laterale kniestreek
		r. cutaneus ventralis (3de huidtak)	<ul style="list-style-type: none"> huid binnenkant bil, preputium en scrotum of uier
			<ul style="list-style-type: none"> m. transversus abdominis, m. obliquus internus abdominis en m. rectus abdominis
N. ilioinguinalis	L1-2	r. cutaneus lateralis (2de huidtak)	<ul style="list-style-type: none"> cf. n. iliohypogastricus
		nn. genitales	<ul style="list-style-type: none"> ♂: m. cremaster, tunica vaginalis, preputium en scrotum ♀: uier zelfde buikspieren als n. iliohypogastricus
N. genitofemoralis	L2-4	r. femoralis	<ul style="list-style-type: none"> m. obliquus internus abdominis m. cremaster
		nn. genitalis	<ul style="list-style-type: none"> cf. n. ilioinguinalis
N. cutaneus femoris lateralis	L3-5		<ul style="list-style-type: none"> m. psoas major huid mediaal en gedeeltelijk lateraal knie
N. femoralis	L3-5	nn. sapheni	<ul style="list-style-type: none"> m. sartorius, m. gracilis en m. pectineus huid mediale zijde dij, schenkel en metatarsus tot aan kogel
		rr. musculares	<ul style="list-style-type: none"> m. iliopsoas, m. sartorius en m. quadriceps
N. obturatorius	L4-6		<ul style="list-style-type: none"> m. obturatorius externus adductoren (m. adductor, m. pectineus en m. gracilis)

1.2.2. DE SACRAALZENUWEN – NN. SACRALES.

Ramus dorsalis:

- medialis: innervatie van mm. multifidi, m. biceps femoris, m. semitendinosus en dorsale staartspieren.
- lateralis: vormen de nn. clunium medii, die de huid op kruis, heupgewricht en bil innervieren.

Ramus ventralis: deze rami ventrales vormen de plexus sacralis. De eerste twee rami ventrales sacrales en de plexus lumbalis vormen de truncus lumbosacralis.



FIGUUR 2: De huidinnervatie van het perineum⁴⁵

Uit de **plexus sacralis** ontstaan:

A. Vier zenuwen die ontstaan uit de truncus lumbosacralis en die lateraal op de brede bekkensband lopen:

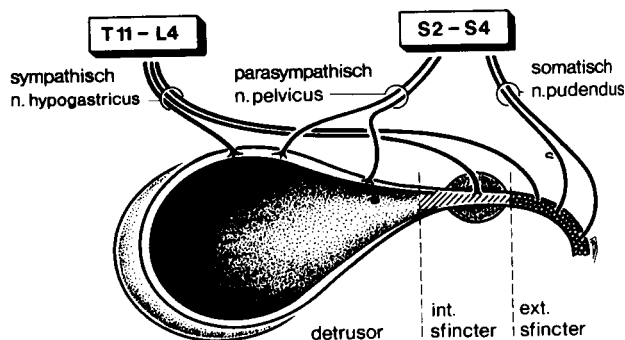
Zenuw	Oorsprong	Takken	Innervatie
N. gluteus cranialis	L5-6 en S1		<ul style="list-style-type: none"> gluteusspieren en m. tensor fasciae latae
N. gluteus caudalis	S1-5		<ul style="list-style-type: none"> m. gluteus medius, m. biceps femoris, caudaal deel m. gluteus superficialis en sacraal deel m. semitendinosus
N. cutaneus femoris caudalis	caudale rand tr. lumbosacralis	nn. clunium caudales	<ul style="list-style-type: none"> huid op achter- en zijvlakte bil m. biceps femoris en m. semitendinosus
N. ischiadicus	L6 en S1-3	rr. musculares	<ul style="list-style-type: none"> m. gluteus profundus, m. obturatorius internus, m. biceps femoris, m. semitendinosus en m. semimembranosus
		n. peroneus communis	<ul style="list-style-type: none"> sensibele en motorische innervatie dorsale zijde achterbeen
		n. tibialis	<ul style="list-style-type: none"> sensibele en motorische innervatie plantaire zijde achterbeen

B. Twee zenuwen die niet uit de truncus lumbosacralis ontstaan en die mediaal van de brede bekkenband lopen:

Zenuw	Oorsprong	Takken	Innervatie
N. pudendus	S2-4	nn. pelvini	<ul style="list-style-type: none"> parasympathisch deel plexus pelvinus stimulatie gladde spieren colon descendens, rectum en blaas inhibitie inwendige sfincter anus, blaas en niet-drachtige uterus vasodilatatie bloedvaten van blaas, rectum en zwellichamen
		takken nn. rectales caudales	<ul style="list-style-type: none"> zie later
		n. perinealis profundus	<ul style="list-style-type: none"> m. coccygeus, m. levator ani, uitwendige anaalsfincter en m. urethralis ♀: vagina en m. constrictor vestibuli ♂: m. bulbospongiosus, m. ischiocavernosus en m. retractor penis
		n. perinealis superficialis	<ul style="list-style-type: none"> sensibele innervatie van <ul style="list-style-type: none"> ♀: vulva en bilnaad ♂: scrotum en bilnaad
		♂: n. dorsalis penis	<ul style="list-style-type: none"> sensibel: glans penis sympathisch: m. retractor penis, urethra en zwellichamen penis
		♀: n. dorsalis clitoridis	<ul style="list-style-type: none"> vulva, clitoris en achterste deel uier
Nn. rectales caudales	n. pudendus en laatste sacraalzenuwen	rr. cutanei	<ul style="list-style-type: none"> anus en perineumhuid
		rr. musculares	<ul style="list-style-type: none"> m. coccygeus, m. levator ani en uitwendige anaalsfincter m. retractor penis/clitoridis en m. constrictor vestibuli sacraalhoofd m. semimembranosus

1.3. BEZENUWING VAN DE BLAAS

Er zijn drie zenuwstelsels die de innervatie van de blaas verzorgen: het parasympathische (nn. pelvini), het sympathische (n. hypogastricus) en het somatomotorische (n. pudendus). Bij stimulatie van de parasympathicus contraheert de m. detrusor en relaxeert de inwendige sfincter,



FIGUUR 3: De blaasinnervatie³

zodat er mictio kan optreden. Bij stimulatie van de sympathicus relaxeert de m. detrusor (β -receptoren) en contraheert de inwendige sfincter (α -receptoren), zodat er geen mictio kan optreden. De n. pudendus innerveert de externe sfincter, ook wel m. urethralis genoemd, die bestaat uit dwarsgestreepte spiervezels.

De blaasvulling en -lediging kan als volgt samengevat worden:

1. passieve vulling van de blaas – uitrekking blaaswand – prikkeling streksensoren – nn. pelvini – dorsale hoorn sacraal ruggenmerg – verspreiding prikkel naar lendenen en ventraal sacraal ruggenmerg – sympathische en somatomotorische activatie – relaxatie blaas en contractie sfincters – **actieve vergroting van blaascapaciteit.**

2. tonustoename blaaswand – prikkeling sensoren – nn. pelvini – reflectoire facilitatie parasymphatische reflex (**blaaslediging en openen inwendige sfincter**) en reflectoire inhibitie somatomotorische reflex (**openen uitwendige blaassfincter**) en sympathicustonus.
3. nn. pelvini prikkels – truncus spinothalamicus en truncus gracilis – thalamus en cortex – bewuste gewaarwording – collateralen formatio reticularis – afferente impulsen truncus reticulospinalis – facilitatie parasymphatische reflex en inhibitie sympathische en somatomotorische centra – **mictio**.⁶

2. EPIDEMIOLOGIE

Polyneuritis equi is een zeldzaam voorkomende aandoening,^{10,11} die reeds beschreven werd in continentaal Europa,^{1,9,10,12,15,33,52} Groot-Brittannië^{14,16,23,58} en Noord-Amerika.^{8,18,21,28,31,41} Frankhauser *et al.* beschrijven een frequentie van 0,1% op hun kliniek.¹⁵ Polyneuritis equi wordt alleen bij paarden en pony's beschreven en niet bij ezels, muilieren en wilde Equidae.¹⁵ Er bestaat geen raspredilectie^{15,30,41,48,49,54,59} en de aandoening kent geen besmettelijk karakter.^{41,48,52} De meeste aangetaste paarden zijn van middelbare leeftijd (3-14 jaar), maar er worden ook gevallen beschreven bij oudere paarden en bij een veulen van 17 maanden.^{9,15,27,30,32,42,48,49,59} Over het feit of er al dan niet een geslachtspredispositie aanwezig is, bestaat nog discussie. Volgens enkele onderzoekers komt polyneuritis equi wel degelijk significant meer voor bij merries,^{9,15,18} maar volgens de meesten is dit niet het geval.^{27,30,49,59}

3. SYMPTOMEN

3.1. DE ACUTE FASE

Het paard vertoont een zone van hyperesthesie ter hoogte van het perineum en de staartbasis, die soms aanleiding kan geven tot pijnlijkheid, jeuk of hypersensitiviteit bij aanraken.^{1,7,8,15,16,27,39,48,54,59} Deze fase wordt niet altijd opgemerkt en uit zich soms enkel door schuurletsels rond de staartbasis.^{48,54} De hyperesthetische zone evolueert na enkele dagen naar een zone van hypoesthesie tot zelfs analgesie en lijkt zich langzaam uit te breiden.^{1,12,27,28,54} Meestal bevindt zich rond deze zone van analgesie een hyperesthetische ring.^{1,15,52,54} Soms wordt er ook ter hoogte van het hoofd een hyperesthesie waargenomen.^{16,39,41,59} Deze acute fase gaat bijna altijd over in de chronische fase.

3.2. DE CHRONISCHE FASE

3.2.1. HET CAUDA EQUINA SYNDROOM

Vaak wordt dit syndroom als eerste opgemerkt. Het wordt getypeerd door een paralyse van staart, anus, rectum en blaas en een hypoesthesie tot analgesie ter hoogte van staartbasis en perineum.^{1,8,10,15,16,18,21,27,28,31,33,39,41,52,59} Het geslachtsstelsel is er eveneens vaak bij betrokken.

3.2.1.1 De staart

De paralyse van de staart resulteert in een hypotonie tot atonie, een hypoesthesie tot analgesie en een hyporeflexie tot areflexie van de staart. Meestal merkt de eigenaar op dat het paard de staart bij de defaecatie niet meer optilt.^{18,48} Bij een eventuele unilaterale paralyse van de staart kan de staart scheef worden gedragen.¹⁵

3.2.1.2 De anus en het rectum

De paralyse van anus en rectum resulteert in een hypotonie tot atonie, een hypoesthesie tot analgesie en een hyporeflexie tot areflexie van de anus. Het rectum is gedilateerd en bevat vaak grote hoeveelheden ingedroogde mest door de verminderde frequentie of volledige afwezigheid van spontane defaecatie. Dit kan zelfs leiden tot een impactie of een obstipatie.^{16,21,41}



FIGUUR 4: Hypotonie van de anus²⁵

3.2.1.3 De blaas

De symptomen van blaasparalyse zijn afhankelijk van de plaats van het zenuwletsel. Men kan ze indelen in twee groepen:^{1,50,59}

1. Een letsel ter hoogte van het sacraal deel van het ruggenmerg (lower motor neuron paralyse) veroorzaakt een gedilateerde en atonische urethrale sfincter, een slappe opgezette blaas, een groot residueel volume en een continue urinelekkage.^{8,10,15,16,21,31,39,41,52} Bij deze paralyse kan men bij het rectaal onderzoek de urine zonder moeite uit de blaas verwijderen.²¹ Door de continue urinelekkage ontwikkelen de meeste paarden een urinaire, irritatieve dermatitis; bij vrouwelijke dieren ter hoogte van het perineum^{10,15,39} en bij mannelijke dieren langs de mediale zijde van de achterbenen.¹⁶ In zeldzame gevallen blijft er een spontane, doch minder frequente urinelozing aanwezig.^{10,41}
2. Een letsel craniaal van het sacraal deel van het ruggenmerg (upper motor neuron paralyse) veroorzaakt een hypertone urethrale sfincter en er ontstaat enkel urinevloeï als de intrave-

siculaire druk groter is dan de urethrale tonus. Het paard doet vaak pogingen om te urineren, maar zonder of met een beperkt resultaat. Bij deze paralyse kan men de urine niet door middel van rectale druk uit de blaas verwijderen.

De paarden kunnen door de sterke uitzetting van de blaas koliek vertonen.

Door de stase van urine in de blaas en eventueel door de blaascatheterisatie ontstaat er vrijwel bij alle aangetaste paarden een cystitis met aanwezigheid van sediment (voornamelijk calciumcarbonaat kristallen).^{19,52} Rectaal kan de blaaswand verdikt aanvoelen.^{15,31}

3.2.1.4 Het geslachtsstelsel

Bij vrouwelijke dieren kan een paralyse van de vulva en het vestibulum een hypotonie tot atonie en een hypoesthesie tot analgesie van de vulva en het vestibulum veroorzaken.^{15,28,54} Dit kan secundair resulteren in een urovagina (stase van urine in de vagina)^{15,30} of een pneumovagina (aanzuigen van lucht).²⁸ Uiteindelijk kan hierdoor een endometritis ontstaan.³⁰

Mannelijke dieren hebben een gerelaxeerde en geprolabeerde penis.^{16,27,54,59} De hypoesthesie tot analgesie ter hoogte van het perineum reikt tot de huid op de uitgeschachte penis, aangezien deze huddelen allebei door de n. pudendus geïnnerveerd worden. Het preputium zal meestal wel zijn normale sensibiliteit behouden wegens de innervatie door de meer craniaal gelegen n. genitofemoralis.^{54,59} Bij aantasting van de nn. pelvini zal een normale uitschachting en erectie niet meer mogelijk zijn. Als gevolg hiervan kunnen hengsten impotent worden,^{15,18,30} waarbij ze soms agressief worden ten opzichte van merries.¹⁸ Bij een slappe urethrale sfincter kan urospermie sterilitet in de hand werken.³⁰

3.2.2. DE ACHTERBENEN

Neurologische uitval ter hoogte van de achterbenen wordt slechts zelden gezien omwille van de minimale aantasting van de n. ischiadicus, de n. femoralis en de n. gluteus cranialis en caudalis.⁵⁴ Als het ontstekingsproces toch deze meer craniaal gelegen zenuwen aantast, ontstaan er een ataxie (proprioceptiestoornissen)^{12,15,16,21,39,41,52,59} en een parese (krachtvermindering)^{8,9,15,27,28,33,41,59} tot zelfs een paralyse (krachtverlies). Deze symptomen kunnen asymmetrisch zijn,^{8,12,27} worden soms samen met het cauda equina syndroom als eerste symptoom gezien^{15,21,41} of vallen soms pas later in het ziekteproces op.¹⁶ Door de denervatie is er een snelle, vaak asymmetrische neurogene atrofie van de gluteusspieren, de m. biceps femoris, de m. semitendinosus en de m. semimembranosus.^{1,12,15,16,27,39,52,59}



FIGUUR 5: Unilaterale spieratrofie van de gluteusspieren²⁵



FIGUUR 6: Unilaterale facialisparalyse²⁵

3.2.3. DE KOPZENUWEN

De letsels kunnen beperkt blijven tot de lumbale, sacrale en coccygeale spinale zenuwen, maar vaak komt in een later stadium van de ziekte aantasting van één of meerdere kopzenuwen voor.^{10,15,30} Het simultaan voorkomen van het cauda equina syndroom en uitval ter hoogte van de kopzenuwen wordt dan ook als diagnostisch criterium gebruikt bij polyneuritis equi.^{9,14} Aantasting van de kopzenuwen gaat niet noodzakelijk gepaard met klinische symptomen. Gevallen met enkel een aantasting van de kopzenuwen worden niet beschreven.⁵⁹ In tegenstelling tot de cauda equina zijn de kopzenuwen meestal unilateraal en asymmetrisch aangetast.^{27,59} Af en toe wordt beschreven dat een kopzenuw aan

één kant volledig herstelt en vervolgens aan de andere kant uitvalsverschijnselen gaat vertonen.^{8,27,59}

TABEL: De kopzenuwen^{46,50,53}

Nr.	Kopzenuw	Innervatie	Symptomen bij uitval
II	N. opticus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zicht 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ perifere blindheid ▪ lichtstijve mydriasis
III	N. oculomotorius	<ul style="list-style-type: none"> ▪ m. rectus dorsalis, ventralis en medialis ▪ m. obliquus ventralis ▪ m. levator palpebrae 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ventrolaterale strabismus ▪ ptosis ▪ mydriasis
IV	N. trochlearis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ m. obliquus dorsalis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ dorsomediale strabismus
V	N. trigeminus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ kauwspieren ▪ sensibiliteit groot deel hoofd ▪ smaak 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atrofie kauwspieren ▪ kauw- en slikproblemen ▪ hyposensibiliteit met als gevolg afwezigheid van reflexen (o.a. palpebrale en corneale reflex) en verwondingen aan hoofd
VI	N. abducens	<ul style="list-style-type: none"> ▪ m. rectus lateralis ▪ m. retractor bulbi 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mediale strabismus ▪ onvermogen om oogbol terug te trekken ▪ protrusie derde ooglid
VII	N. facialis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mimische spieren ▪ sensibiliteit wang en oor ▪ neus-, traan- en speekselklieren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ afhangen van ooglid, oor en onderlip ▪ bovenlip en neus naar de onaantaste kant ▪ verminderd tot afwezig gebruik van lippen (opname voedsel bemoeilijkt) ▪ verminderde beweging van neusvleugels bij inspiratie ▪ verminderde productie van tranen en speeksel ▪ afwezigheid van reflexen die de ogen doen sluiten ▪ keratitis en corneale ulcera
VIII	N. vestibulocochlearis	<ul style="list-style-type: none"> ▪ evenwicht ▪ gehoor 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ doofheid ▪ vestibulair syndroom naar aangetaste kant: scheve kopstand, vestibulaire ataxie, positionele strabismus, nystagmus
IX	N. glossopharyngeus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ farynxspieren ▪ speekselklieren ▪ smaak ▪ sensibiliteit tong, farynx, middenoor en sinus caroticus 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ slikbezwaren
X	N. vagus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ spieren van larynx, farynx en slokdarm ▪ ademhalings- en spijsverteringsstelsel, milt, gonaden, nier en bijnier ▪ sensibiliteit oorschelp en ingewanden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ slikbezwaren ▪ cornage
XII	N. hypoglossus	<ul style="list-style-type: none"> ▪ tongspieren 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ atrofie tong aan aangetaste kant ▪ hypotonie tong

Meestal betreft het de n. trigeminus,^{10,27,41,52,58,59} de n. facialis^{8,9,10,15,27,41,52,58,59} of de n. vestibulocochlearis,^{8,10,41,59} maar er zijn ook gevallen beschreven met symptomen van aantasting van de n. opticus,^{52,59} de n. oculomotorius,^{27,32,41,52} de n. trochlearis,²⁷ de n. abducens,^{27,41,52,59} de n. glossopharyngeus,⁵⁹ de n. vagus⁵⁹ en de n. hypoglossus.^{10,59}

3.2.4. PERIFERE ZENUWEN

Letsels aan andere zenuwen dan de lumbale, sacrale en coccygeale spinale zenuwen en de kopzenuwen worden zelden beschreven bij paarden met polyneuritis equi.²⁹ De volgende symptomen kunnen voorkomen: asymmetrische spieratrofie, claudicatie op één been, ongewone claudicatie, asymmetrisch zweten³⁹ en gelokaliseerde jeuk en/of pijn.³⁰

Een voorbeeld is een aantasting van de plexus brachialis met symptomen van struikelen, moeilijkheden met de hoppingtest, verminderde nociceptie^{8,54,59} en zelfs tetraparese.¹⁵

Volgens Wright wordt het autonome zenuwstelsel ook aangetast,⁵⁸ doch typische symptomen, zoals het Horner syndroom, komen zelden voor.²⁹

3.2.5. DE ALGEMENE TOESTAND

Bij de meeste gevallen blijft de algemene toestand goed.^{15,21} Vanwege de paralyse van de anus en het rectum is de rectaal genomen lichaamstemperatuur niet altijd betrouwbaar.¹⁵

Bij een blaasparalyse met blaasdistentie en bij erge impactie van het rectum wordt koliek beschreven.^{1,18,30}

Aantasting van sommige kopzenuwen kan zorgen voor slikbezwaren, waardoor de dieren regurgitatie en pseudoptyalisme vertonen en vermageren.^{15,41} Ook zonder de aanwezigheid van slikbezwaren wordt soms progressief vermageren beschreven.¹⁶

Door de ataxie en/of parese van de achterbenen worden sommige paarden onrustig, depressief of apathisch.^{10,15,27,41}

4. PATHOLOGISCHE BEVINDINGEN

De pathologische bevindingen zijn zeer typisch voor de ziekte en van essentieel belang bij het stellen van de diagnose. Door de afwezigheid van een non-invasieve premortale diagnostische test wordt de definitieve diagnose meestal pas postmortaal gesteld.

In dit hoofdstuk zullen alleen de letsels aan het zenuwstelsel worden besproken. De letsels aan de blaas, de anus, het rectum, het geslachtsstelsel en de spieren zijn secundair aan de letsels van het zenuwstelsel en werden al uitgebreid besproken in het voorafgaande hoofdstuk.

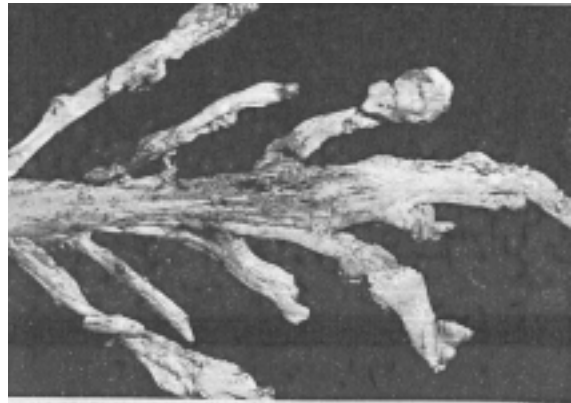
4.1. MACROSCOPISCHE BEVINDINGEN

4.1.1. HET ZENUWSTELSEL

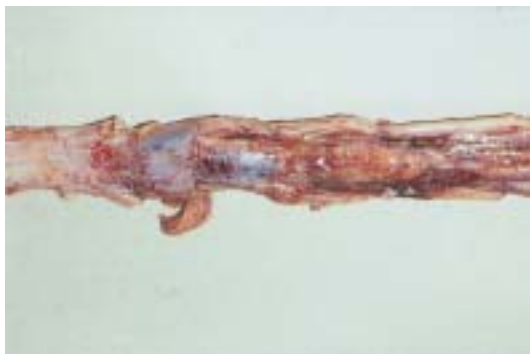
4.1.1.1 De cauda equina

IN EEN VROEG STADIUM van de ziekte zijn er geen of zeer subtiele macroscopische letsels te zien ter hoogte van de cauda equina.^{23,28} De zenuwen kunnen eventueel een translucents uitzicht hebben.²³

IN EEN GEVORDERD STADIUM bestaan de macroscopische letsels uit een duidelijke granulomateuze ontstekingsreactie, die zich eventueel uitbreidt naar de lumbale en uitzonderlijk zelfs naar de thoracale spinale zenuwen.³³ De granulomen uiten zich als een verdikking van de spinale zenuwen en bevinden zich meestal extraduraal (tussen dura mater en foramen intervertebralis).^{1,10,11,12,15,33,39,49,52,54,58,59}



FIGUUR 7: Granulomateuze ontsteking thv de cauda equina⁵²



FIGUUR 8: Bloedingen, ontsteking en necrose thv de cauda equina²⁵

Er zijn echter ook gevallen beschreven met intradurale granulomen (tussen ruggenmerg en dura mater).^{10,41} De granulomen kunnen de zenuwen volgen tot buiten het wervelkanaal in de spieren.^{8,10,48,59} In zeldzame gevallen kunnen centraal in de granulomen micro-abcessen aanwezig zijn.^{10,59} Vaak zijn oude en recente petechiën en grotere bloedingen aanwezig in de granulomen en de omringende meningen, waardoor de cauda

equina op die plaatsen een verdikt, oedemateus en geel tot roodbruin verkleurd uitzicht heeft.^{1,8,10,11,12,15,16,27,31,33,39,41,48,52,50,58,59}

IN HET CHRONISCHE STADIUM kan de ontstekingsreactie zo erg zijn dat er vergroeiingen ontstaan tussen de aangetaste zenuwwortels, de omringende meningen en het periost. Er vormt zich zo een fibrotische en ontkleurde massa.^{1,8,10,15,16,27,31,33,41,48,49,54,59} Soms kunnen calcificaties van de zenuwwortels en het perineurale vet voorkomen.⁴¹

4.1.1.2 Het ruggenmerg en de hersenen

Bij het macroscopisch onderzoek van de hersenen en het ruggenmerg worden meestal geen afwijkingen gevonden.^{15,31,33,52} Er werd één geval van polyneuritis equi beschreven, waarbij een lichte zwelling van het cerebellum, foci van wit materiaal op de cerebrale hemisferen en een geel, gelatineus exsudaat in de derde hersenventrikel werd aangetroffen.⁴¹

4.1.1.3 De kopzenuwen

De letsels ter hoogte van de kopzenuwen zijn te vergelijken met de letsels ter hoogte van de spinale zenuwen van de cauda equina, maar zijn zowel macroscopisch als microscopisch minder uitgesproken.^{10,52,59}

4.1.1.4 Andere onderdelen van het zenuwstelsel

De ganglia van de aangetaste spinale zenuwen kunnen ingesloten zijn in de verdikkingen.¹² Ook de n. ischiadicus, de n. femoralis en eventueel andere perifere zenuwen kunnen betrokken zijn bij de granulomateuze ontstekingsreactie, maar ook hier geldt dat de letsels minder uitgesproken zijn dan ter hoogte van de cauda equina.^{8,59}

4.2. LICHTMICROSCOPISCHE BEVINDINGEN

4.2.1. DE CAUDA EQUINA

4.2.1.1 De extradurale spinale zenuwen van de cauda equina

De microscopische letsels bestaan uit verschillende stadia van een meestal non-suppuratieve ontsteking van de zenuwbundels. Aangetaste en niet-aangetaste zenuwen en verschillende ontstekingsstadia komen naast elkaar in dezelfde zenuwbundel voor.^{8,15,16,31,41,48,52} In enkele gevallen werd beschreven dat de letsels duidelijker zijn in het centrale deel dan in het perifere deel van de cauda equina.^{16,31,59}

IN HET ACUTE STADIUM worden in het epi-, peri- en endoneurium en minder frequent in de zenuw bloedingen^{1,8,15,16,31,32,33} en een ontstekingsinfiltraat gezien. Het ontstekingsinfiltraat is voornamelijk samengesteld uit lymfocyten, plasmacellen, macrofagen en reuzencellen,^{1,8,10,12,15,16,18,27,28,31,33,41,48,49,54,59} maar eveneens uit eosinofielen,^{15,16,18,48,49,59} lymfoblasten^{49,59} en neutrofielen.^{15,31,41,48,49,59} Stünzi en Pohlenz beschrijven dat in het acute stadium neutrofielen en eosinofielen overheersen naast lymfocyten, terwijl later lymfocyten en plasmacellen de overhand zouden nemen.⁵² Na de bloedingen en de ontstekingsinfiltratie komt axonale zwelling,^{10,15,16,27,33,49,59} demyelinisatie^{8,10,15,16,18,27,33,41,48,49,54,59} en Walleriaanse degeneratie voor.^{1,8,10,28,33,41,48,49,54,59} In de centra van de granulomen worden soms gelokaliseerde necrosehaardjes (micro-abcessen) gezien, die bestaan uit neutrofielen en soms enkele reuzen-

cellen.^{15,31,41,48,49} Door de intraneurale ontsteking en necrose worden bij sommige paarden volledig geoblitereerde zenuwen aangetroffen.^{31,49,59}

BIJ MEER CHRONISCHE LETSELS ontstaat een fibreuze proliferatie van het endoneurium, maar vooral van het epi- en het perineurium.^{1,8,10,12,15,16,18,27,31,33,41,48,52,54,59} Als gevolg hiervan worden de zenuwen door grote hoeveelheden fibreus materiaal van elkaar gescheiden en uiteindelijk kan dit resulteren in een volledige obliteratie van de zenuw en een verlies van alle normale structuur.^{8,10,15,16,31,49,52,54,59} Deze processen worden gevolgd door minimale regeneratieve veranderingen, zoals een proliferatie van Schwanncellen.^{8,15,27,49,59} Door middel van speciale kleuringen werden inclusies waargenomen in cellen van het endo- en perineurium van de extradurale zenuwen en in cellen van het endoneurium van de intradurale zenuwen.⁸

4.2.1.2 De intradurale spinale zenuwen van de cauda equina

Pas sinds het einde van de jaren zeventig wordt beschreven dat bij de meerderheid van de gevallen ook de intradurale zenuwwortels aangetast zijn.⁵⁸ Deze intradurale letsels zijn van dezelfde aard, hoewel minder erg dan de extradurale.^{8,49}

4.2.2. HET RUGGENMERG

De ruggenmergletsels zijn beperkt tot chromatolysis en orthograde en retrograde axonale degeneratie, secundair aan de letsels ter hoogte van de aangetaste zenuwwortels.^{8,16,49,59} De letsels van de zenuwwortels stoppen abrupt waar de zenuwen in het ruggenmerg overgaan.³¹

Pallaske beschreef een geval met een monocyttaire tot lymfocyttaire infiltratie van de wand en het lumen van het canalis centralis.³³

4.2.3. ANDERE ONDERDELEN VAN HET ZENUWSTELSEL

Naast de kopzenuwen kunnen de ganglia en andere spinale zenuwen, zoals de n. ischiadicus, de n. femoralis of de plexus brachialis, aangetast zijn. Deze structuren vertonen letsels van dezelfde aard als de zenuwen van de cauda equina, maar wel in minder erge mate.^{15,33,41,48,49,52,58,59}

Wright, Fordyce en Edington hebben bij paarden met polyneuritis equi verschillende zenuwen van het autonome zenuwstelsel lichtmicroscopisch en elektronenmicroscopisch onderzocht. Lichtmicroscopisch waren er in de oesofagale n. vagus, de n. splanchnicus major en de sympathische zijstreng geen veranderingen aanwezig. Enkel in de ganglia celiacum, mesenterica cranialis en caudalis was rond de zenuwbundels een sterke infiltratie van lymfocyten en plasmacellen aanwezig, vergezeld van enkele foci met granulocyten, macrofagen, reuzencellen, axonale degeneratie, fibreuze proliferatie en arteritis. Deze letsels zijn te vergelijken met de letsels ter hoogte van de cauda equina.⁵⁸

De bloedvaten ter hoogte van de aangetaste zenuwen vertonen subendotheliaal oedeem,^{8,10,15,52,59} endotheliale degeneratie,^{15,16,41} ruptuur van de lamina elastica interna,^{5,41} perivasculaire infiltratie^{8,10,15,31,41,52,59} en een verdikking van de wand.^{1,12,16,33,41} De veranderingen van de vasculaire wand worden over het algemeen beschouwd als een resultaat van de ontstekingsreactie en niet als de oorzaak.⁴¹ Enkel Rooney beschreef een fibrinoïde degeneratie van kleine arteries ter hoogte van de cauda equina te wijten aan Equine Virale Arteritis (EVA).³⁹

4.3. ELEKTRONENMICROSCOPISCHE BEVINDINGEN

De elektronenmicroscopie is zeer interessant met betrekking tot de pathogenese van polyneuritis equi, maar is helaas meestal niet toepasbaar door de afwezigheid van een elektronenmicroscop. Zij wordt in de literatuur daarom maar zelden beschreven. In 1976 werden de elektronenmicroscopische letsels op verschillende tijdstippen gedurende het verloop van polyneuritis equi beschreven.⁹ Drie jaar later werd het verschil tussen de letsels van de extradurale en de letsels van de intradurale zenuwen aangetoond⁸ en in 1987 werd de rol van het autonome zenuwstelsel aangetoond.⁵⁸

4.3.1. DE CAUDA EQUINA

4.3.1.1 De extradurale spinale zenuwen

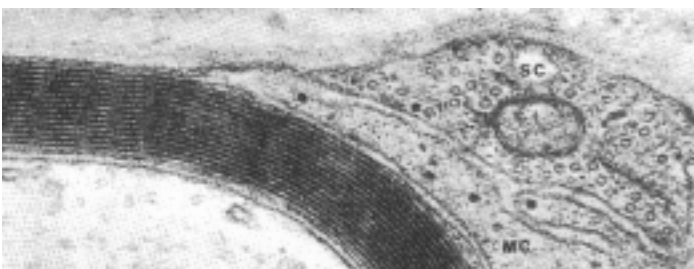
4.3.1.1.1 *Het vroege stadium*

De eerste veranderingen beginnen in de myelineschede. De myelinelamellen komen dichter tegen elkaar te liggen en er ontstaan focale storingen tussen de lamellen, zoals een toename van de inkervingen van Schmidt en Lanterman en een lokaal uiteenwijken van de lamellen. De verdere desintegratie van de myelineschede wordt elektronenmicroscopisch gekenmerkt door een toenemend circulair loslaten van de myelinelamellen en door een ophoping van gevacuoliseerd materiaal tussen de lamellen en in de onmiddellijke omgeving van de axonen.⁹

In het cytoplasma van de Schwanncellen zijn een extreme verwijding van de cisternen van het endoplasmatisch reticulum en een zwelling van de mitochondria zichtbaar.⁹

Het axon vertoont in dit stadium nog geen afwijkingen.⁹

Als vroege mesenchymale reactie wordt de aanwezigheid van macrofagen beschreven, die



FIGUUR 9: Macrofaag (MC) kruipt onder het cytoplasma van de Schwanncel (SC) en de lamel van de myelineschede²⁶

zich dicht tegen de Schwanncellen leggen, deze omgrijpen en onder hun basaalmembraan, tussen de myelinelamellen en zelfs tussen de myelineschede en het axon kruipen.^{8,9} Dit fenomeen noemt men “myelin stripping”.⁸ Er wordt gesuggereerd dat de macrofagen,

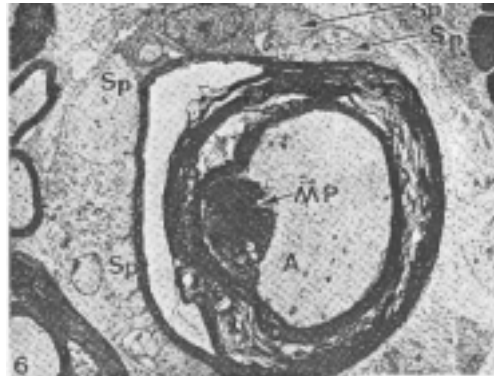
direct of indirect via de secretie van proteasen en ontstekingsmediatoren, verantwoordelijk zijn voor de destructie van de myelineschede.^{26,40}

Deze bevindingen wijzen erop dat de myelineschede, eerder dan de myeline-opbouwende Schwanncel, het target is.²⁶

4.3.1.1.2 *Het gevorderde stadium*

Dit stadium wordt gekenmerkt door het verdere verval van de myelineschede, dat bestaat uit een extreme, onregelmatige samenballing van myelinelamellen binnen de structuur van de omgevende Schwanncellen, zodat het axon gecompriemd wordt.⁸ Soms kunnen ook macrofagen, die tussen de myelineschede en het axon liggen, de oorzaak zijn van de deformatie van het axon.⁹ Zowel gemyeliniseerde als ongemyeliniseerde axonen vertonen Walleriaanse degeneratie als gevolg van de aantasting van de myelineschede en de Schwanncellen.⁸

FIGUUR 10: Macrofaag (MP) tussen gedesintegreerde myelineschede en axon (A)⁸



De begeleidende mesenchymale reactie bestaat uit de aanwezigheid van granulocyten, waaronder de vaak dominerende eosinofielen, plasmacellen, lymfocyten, met heterogeen materiaal beladen macrofagen en prolifererende fibroblasten.^{8,9}

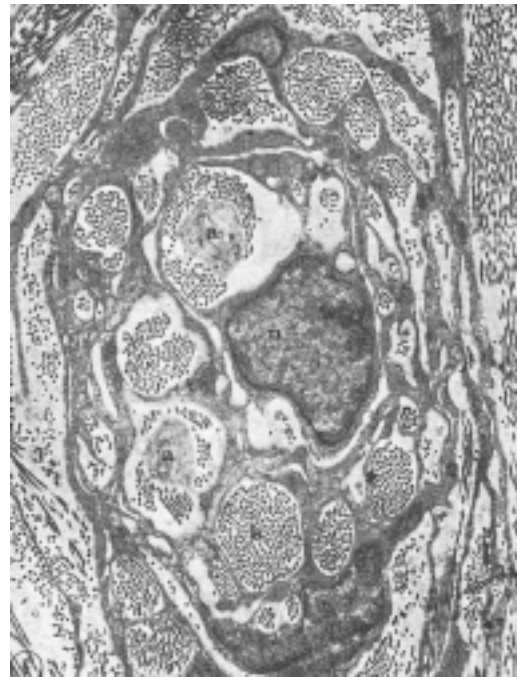
4.3.1.1.3 *Het chronische stadium*

De mesenchymale reactie bestaat uit een toename en bundeling van collageenvezels.^{8,9} Met deze toenemende fibrose treedt de cellulaire fase, die nu nog slechts bestaat uit een enkele lymfocyt, plasmacel en mastcel, meer op de achtergrond.⁹ Er zijn wel meer endoneurale fibroblasten aanwezig. Zij bevatten vaak invaginaties van de plasmamembraan, pinocytotische vesikels in het cytoplasma en kristalachtige, door een dubbele membraan omgeven inclusies. Deze inclusies corresponderen met de inclusies die door Cummings *et al.* lichtmicroscopisch al werden opgemerkt.⁸ Ze komen in voor endoneuriumcellen van de intradurale zenuw en in het endo- en perineurium van de extradurale zenuw. In de twee laatste lokaties werd de aanwezigheid van de inclusies geassocieerd met een plasmamembraan met gescheurde basaal-membraan.⁸ Waarschijnlijk bevatten de inclusies lipiden, maar hun significantie in de letsels is nog onbekend.⁸

De Schwanncellen vertonen na het verlies van gemyeliniseerde vezels eigenaardige instulpingen en een ongeordende proliferatie binnen hun basaal-membraan. Ze omgrijpen meestal gemyeliniseerde axonale structuren en collageenbundels.^{8,9} Soms bevat hun cytoplasma gedege-

nereerde myeline.⁸ Ze vormen longitudinale, continue kolommen, die men Bungner banden noemt.⁸

De axonale structuren zijn bijna altijd omgeven door deze Bungner banden; slechts zelden worden zij door niets omgeven (volledig gedemyeliniseerd).⁹ Deze Schwanncellen lijken zowel gemyeliniseerde als niet-gemyeliniseerde zenuwen te ondersteunen bij hun regeneratie.^{8,9} Eén Schwanncel omgeeft één gemyeliniseerd axon of meerdere niet-gemyeliniseerde axonen.⁸ De myelinschede van de regenererende axonen is dun en geplooid en de lamellen liggen ver van elkaar.⁸ Soms zijn ook nieuwe axonscheuten zichtbaar.⁸ De schade aan de axonen is echter irreversibel, zodat de regeneratie incompleet zal blijven.^{8,9}



FIGUUR 11: Schwanncel met gedemyeliniseerde axonen (a) en collageenbundels (k), n = celkern van de Schwanncel⁹

4.3.1.2 De intradurale spinale zenuwen

Volgens Dahme en Deutschländer zijn intradurale letsels afwezig en is er sprake van een duidelijke grens bij de doorgang doorheen de dura mater,⁹ terwijl Cummings *et al.* wel degelijk intradurale letsels aantonen.⁸

Extraduraal overwegen de demyelinisatie en de irreversibele schade aan de axonen, terwijl intraduraal voornamelijk de demyelinisatieprocessen het beeld bepalen.⁸ Vanaf het ruggenmerg tot aan de doorgang doorheen de dura mater neemt de betrokkenheid van myeline en axonen toe.⁸ Er zijn intraduraal minder en kleinere endoneurale fibroblasten aanwezig dan extraduraal, maar ze bevatten dezelfde, eerder beschreven, kristalachtige inclusies.

4.3.2. HET RUGGENMERG EN DE SPINALE GANGLIA

In het ruggenmerg zijn voornamelijk veranderingen in de efferente bundels aanwezig.⁹ Deze veranderingen zijn een retro- en orthograad fenomeen, secundair aan de letsels in de zenuwen.⁹ Er is een enkele astrocytenproliferatie zichtbaar, maar het meest duidelijk is de aanwezigheid van axonen met een gezwollen perikaryon, een excentrisch gelegen kern^{9,58} en een opklaring van de lichaampjes van Nissl.⁹

In de spinale ganglia zijn deze laatste beelden ook terug te vinden en zijn regelmatig zowel regeneratieve als atrofische cellen naast elkaar zichtbaar.⁹ In de zenuwcellichamen is een zeer grote hoeveelheid primaire en secundaire lysosomen aanwezig en soms dringt een lymfocyt in

het cellichaam binnen.⁵⁸ Macrofagen zijn voornamelijk in de onmiddellijke omgeving van de degenererende axonen aanwezig.⁵⁸

4.3.3. ANDERE ONDERDELEN VAN HET ZENUWSTELSEL

De kopzenuwen en eventueel andere aangetaste zenuwen vertonen alle dezelfde letsels, maar in minder erge mate dan ter hoogte van de cauda equina.⁵⁸ Door Wright *et al.* worden in de Schwanncellen van de kopzenuwen inclusies beschreven, die lipiderijk materiaal, myelinedebris, kristalachtige structuren en dense structuren bevatten.⁵⁸

Ter hoogte van de oesofagale n. vagus, de sympatische zijstreng en de n. splanchnicus major vertonen een aantal degenererende gemyeliniseerde axonen fagocytose van de Schwanncellen. De ongemyeliniseerde axonen lijken vergroot en bevatten een opstapeling van grote hoeveelheden axonale organellen, zoals primaire en secundaire lysosomen, mitochondria en multivesiculaire lichaampjes. Slechts enkele ongemyeliniseerde axonen vertonen een proliferatie van hun omgevende Schwanncellen en slechts een klein aantal degenererende axonen, niet vergezeld van een ontstekingsreactie, is aanwezig. Bij drie volledig gezonde controlepaarden werden deze letsels niet waargenomen.⁵⁸

Ter hoogte van de ganglia celiacum, mesenterica cranialis en caudalis wordt het ganglion geïnfiltrerd door grote aantallen lymfocyten, plasmacellen en macrofagen, die eerder geassocieerd zijn met de perineurale en endoneurale fibroblasten dan met de axonen. Degeneratie van gemyeliniseerde en ongemyeliniseerde axonen is evident. Er zijn geen veranderingen in de zenuwcellichamen.⁵⁸

5. ETIOLOGIE EN PATHOGENESE

De etiologie en de pathogenese van polyneuritis equi zijn nog niet volledig gekend. Er bestaan veel verschillende hypothesen, maar geen enkele werd effectief bewezen. In dit hoofdstuk worden allereerst een aantal basisprincipes, die van belang kunnen zijn bij de pathogenese, besproken en worden vervolgens de verschillende hypothesen vernoemd.

5.1. BASISPRINCIPES

5.1.1. HET P2-PROTEÏNE

In 1981 toonden Kadlubowski en Ingram aan dat paarden met polyneuritis equi significant hogere titers circulerende antistoffen tegen het P2-proteïne (een neurogeen myeline proteïne) hebben dan controlepaarden. De aanwezigheid van antistoffen tegen dit proteïne zou het gevolg kunnen zijn van het vrijkomen van myeline uit de aangetaste zenuwen als gevolg van een nog onbekende initiërende factor (waarschijnlijk infectieuze agentia of trauma).²³

De distributie van het P2-proteïne varieert naargelang de diersoort en werd bij verschillende species onderzocht, maar helaas nog niet bij het paard. Bij deze onderzoeken werd aangetoond dat de ventrale spinale zenuwen meer P2-proteïne bevatten dan elk ander zenuwweefsel, terwijl het centraal zenuwstelsel (hersenen en ruggenmerg) geen of slechts heel kleine hoeveelheden bevat. De kopzenuwen (voornamelijk III, V, VII, X, XI), de dorsale spinale zenuwen en de n. ischiadicus bevatten ongeveer de helft P2-proteïne van de hoeveelheid in de ventrale spinale zenuwen.²⁴ Deze distributie komt overeen met de aangetaste onderdelen van het zenuwstelsel bij EAN en bij GBS en hoogstwaarschijnlijk ook bij polyneuritis equi.⁴¹ Dit bevestigt het P2-proteïne als target van een immune reactie.²⁴

Behalve het verschil in de hoeveelheid van P2-proteïne in het centraal en het perifere zenuwstelsel, bestaat het perifere myeline uit minder galactosfingolipide en meer sfigomyeline dan het centrale myeline.⁴¹

5.1.2. GELIJKENISSEN MET EAN, EAE EN GBS

Polyneuritis equi vertoont zowel klinisch als histopathologisch sterke gelijkenissen met experimenteel geïnduceerde auto-immuunziekten bij labodieren, namelijk experimentele allergische neuritis (EAN) en experimentele allergische encefalomyelitis (EAE), en met het Guillain-Barré syndroom (GBS) bij de mens.^{8,9,10,14,16,23,26,41,54,58,59} EAN wordt veroorzaakt door de injectie van P2-proteïne en compleet Freund's adjuvans, terwijl EAE veroorzaakt wordt door de injectie van myelin basic protein (MBP) en compleet Freund's adjuvans. Zowel EAN als EAE ontstaan dus door de gezamenlijke aanwezigheid van twee antigenen in de gastheer.⁵⁶ Het GBS kan gezien worden als een postinfectieuze (PIN) en postvaccinale neuropathie (PVN).⁵⁶ De hypothese omtrent PIN en PVN valt eveneens terug op EAN en EAE.⁵⁶ Er wordt vermoed dat PIN en PVN, zoals GBS, EAN en EAE, "dual-antigen-induced" auto-immuunziekten zijn. Er moet dan aan drie voorwaarden worden voldaan:

1. Er moet een antigeen homoloog aan MBP, P2-proteïne of een andere component van het CZS of PZS aanwezig zijn (bijvoorbeeld virale antigenen).
2. Er moet een antigeen homoloog aan het adjuvans aanwezig zijn (bijvoorbeeld bacteriële celwand).
3. Deze twee antigenen moeten tegelijk aanwezig zijn in de gastheer.⁵⁶

Zowel bij GBS als EAN als polyneuritis equi worden antistoffen tegen het P2-proteïne gedetecteerd. Hierdoor kunnen de gelijkenissen met polyneuritis equi verklaard worden. Een experimentele inductie van EAN bij paarden werd nog niet uitgetest.⁸ Voorafgaande vaccinatie en infectie van het ademhalingsstelsel worden af en toe vermeld.^{39,41,54,58} Daarom is deze hypothese een belangrijk onderdeel van de nog onbekende etiologie en pathogenese.

5.1.3. AUTO-IMMUNITEIT

Vanwege de verwachte auto-immune pathogenese van polyneuritis equi volgt hier een korte uitleg over auto-immuniteit, namelijk het richten van de immuuneffectoren tegen het eigen lichaam.

5.1.3.1 Self-tolerance

Normaal gesproken reageert het immuunsysteem niet op eigen antigenen; dit wordt self-tolerance genoemd. Cellen die wel reageren op eigen antigenen worden afgedood of stilgehouden (functional self-tolerance). Dit gebeurt, afhankelijk van het celtype, door middel van verschillende mechanismen.⁷

Bij de T-cellen treden deze mechanismen op tijdens de rijping in de thymus. De T-cellen die reageren tegen eigen antigenen kan men grofweg indelen in drie groepen:⁷

1. Sterk autoreactieve T-cellen. Deze worden geactiveerd en ondergaan apoptose.
2. T-cellen die autoreactief zijn, maar niet geactiveerd worden. Deze komen in de periferie, maar blijven anergisch (ze reageren niet op antigeen) door de afwezigheid van costimulatorische moleculen. Deze moleculen zijn immers samen met een herkenning van de T-celreceptor nodig voor de activatie.
3. T-cellen die wel autoreactief zijn, maar waarbij de eigen antigenen waartegen ze actief zijn gesequestreerd, subdominant of cryptisch zijn.

Ook de B-cellen die tegen eigen antigenen reageren, kan men indelen in drie groepen:⁷

1. Sterk autoreactieve B-cellen. Deze worden al in het beenmerg geëlimineerd.
2. Zwak autoreactieve B-cellen. Deze produceren lage titers antistoffen tegen eigen antigenen. Dit is normaal en wijst zeker niet op de aanwezigheid van een auto-immuunziekte.
3. Autoreactieve B-cellen die anergisch zijn door de afwezigheid van helpende T-cellen.

5.1.3.2 Welke factor triggert de shift van auto-immuun naar autoagressief?

Het voorgaande toont dat een bepaald niveau van auto-immuniteit normaal is. Men spreekt pas van autoagressiviteit als het lichaam er schade van ondervindt en er dus sprake is van auto-immuunziekten. Ze ontstaan als gevolg van een combinatie van genetische factoren en omgevingsfactoren.⁷ De belangrijkste van deze factoren, waarbij infecties een grote rol spelen, worden hier aangehaald.

5.1.3.2.1 *Molecular mimicry*

De blootstelling aan een exogeen antigeen, dat zeer sterk lijkt op een eigen antigeen, zou een trigger kunnen zijn voor het ontwikkelen van een auto-immuunziekte. Deze hypothese kan niet alles verklaren, maar de molecular mimicry speelt waarschijnlijk wel een rol.⁷

5.1.3.2.2 *Superantigenen*

Deze bacteriële of virale antigenen lokken een polyklonale activatie van T-cellen en/of B-cellen uit. Ze binden niet op specifieke antigeenbindingsplaatsen, maar binden niet-specifiek op MHC II-receptoren, T-celreceptoren en Ig-receptoren. Mogelijke mechanismen voor superantigeen-gemedieerde auto-immuniteit zijn activatie van autoreactieve T-cellen, activatie van autoreactieve B-cellen via T-helpercellen of via Ig-receptor, en activatie van antigeenpresenterende cellen. Paradoxaal genoeg induceren bacteriële superantigenen anergie en zelfs eliminatie van autoreactieve cellen en beschermen ze dus juist tegen auto-immuniteit. Bij de mens spreekt men van “westernisation”. Hiermee bedoelt men dat de auto-immuunziekten meer voorkomen door het minder voorkomen van de bacteriële infecties.^{7,43}

5.1.3.2.3 *De γ - δ cellen*

Deze groep lymfocyten wordt geactiveerd door stressproteïnes. Ze hebben geen gelijktijdige herkenning nodig van MHC-moleculen en antigeen om geactiveerd te worden en ze herkennen zeer goed eigen antigenen. Door de homologie tussen sommige bacteriële proteïnes en eigen stressproteïnes kan er een triggering ontstaan van deze celpopulatie bij bepaalde infecties.⁷

5.1.3.2.4 *Epitoo spreiding*

Activatie van de immuunrespons door een bepaald exogeen antigeen kan resulteren in een cascade, waarbij een immuunreactie ontstaat tegen verschillende epitopen, ook al heeft er tegen deze epitopen geen specifieke immunisatie plaatsgevonden.⁷

5.1.3.2.5 *T-helper 1 (TH1) cel / T-helper 2 (TH2) cel paradigma*

Dit paradigma houdt in dat de TH1-cellen de auto-immuniteit stimuleren en de TH2-cellen de auto-immuniteit onderdrukken. Dit is een oversimplificatie van een zeer ingewikkeld proces. Het is wel zo dat er, afhankelijk van de geactiveerde celsoort, sneller een auto-immuunziekte kan ontstaan. Dit is voornamelijk zo wanneer IFN γ -producerende antigeenspecifieke T-cellen naar TH1-cellen worden gepolariseerd. Polarisation van T-cellen naar TH1-cellen gebeurt door de aanwezigheid van IL12. IL12 wordt geproduceerd door macrofagen als gevolg van een infectie.^{7,38}

5.1.3.2.6 *MHC-bindingsplaatsen*

Bij onderzoek naar welke genen er bij auto-immuniteit van belang zijn, bleek dat de genen voor de MHC-bindingsplaatsen gelinkt waren aan het voorkomen van auto-immune aandoeningen. Er zijn nog vele andere genen, die ook van belang zijn. Dit betekent dus dat er een genetische predispositie bestaat voor auto-immuunziekten.^{7,13}

5.1.3.3 Wat gebeurt er als de self-tolerance niet werkt?

Auto-immuunreacties kunnen gemedieerd zijn door antistoffen, immuuncomplexen en cellen. Autoantistoffen worden ook gezien bij gezonde individuen, dus de aanwezigheid van autoantistoffen alleen is niet indicatief voor een auto-immuunziekte! Er zijn verschillende effector-mechanismen: neutralisatie, cytotoxisch of -lytisch, immuuncomplexneerslag, atopisch of anafylactisch, vertraagde hypersensitiviteit en granulomateus. De histologie is ook zeer divers, maar bijna altijd wordt een infiltraat van mononucleaire cellen en weefseldestructie gezien.⁷

5.1.4. HET BYSTANDER MECHANISME, DEMYELINISATIE EN AXONDEGENERATIE

Het bystander mechanisme betekent dat elk antigeen, dat het perifere of het centrale zenuwstelsel bereikt en lymfocyten en macrofagen aantrekt en activeert, een non-specifieke oorzaak van primaire of secundaire demyelinisatie kan zijn. Het antigeen dat zonder veel moeite zijn weg naar het zenuwstelsel kan vinden is een virus.⁵⁷ Infectieziekten zouden dus misschien via deze weg polyneuritis equi kunnen veroorzaken.^{8,41,59}

Primaire demyelinisatie is een demyelinisatie zonder primaire veranderingen in het axon. Deze vorm kan voorkomen zonder ontstekingscellen, zoals bij loodvergiftiging, of met ontstekingscellen (voornamelijk lymfocyten en macrofagen), zoals bij polyneuritis equi, GBS en EAN.^{41,57}

Secundaire demyelinisatie is een demyelinisatie als gevolg van primaire veranderingen in het axon (zoals Walleriaanse degeneratie).^{41,57}

Men gaat er van uit dat de axonale schade onafhankelijk van de demyelinisatie ontstaat en een specifiek gevolg is van de celgemedieerde immuniteit. Gesensitiseerde lymfocyten stellen namelijk toxische factoren vrij die axondegeneratie veroorzaken.⁸

5.2. HYPOTHESEN OVER DE ETIOLOGIE

5.2.1. ALLERGISCH OF IMMUUNGEMEDIEERD

De typische cellulaire infiltratie, de aanwezigheid van antistoffen tegen het P2-proteïne en de sterke gelijkenis met EAN en GBS doen een allergische of immuungemedieerde achtergrond vermoeden.^{27,52,59} Op grond van het histologische beeld kan dit echter noch bewezen, noch tegengesproken worden.⁵²

De allergische neuritis zou een antwoord kunnen zijn op vrijgekomen myeline-antigenen bij trauma of infectie,^{8,16,41} of is mogelijks een postinfectieuze (of postvaccinale) allergische neuritis, vergelijkbaar met EAN en GBS.^{8,9} Door de natuur en de distributie van het antigenisch materiaal (P2-proteïne) en/of door de bloedhersenbarrière beperkt de neuritis zich tot het perifere zenuwstelsel.^{16,59}

5.2.2. TRAUMATISCH

Vroeger werd vaak aangenomen dat de etiologie ofwel trauma was, ofwel een irritatie van de cauda equina door overdreven mobiliteit of callusvorming van de lumbosacrale regio.^{16,41,59} Het postmortaal waargenomen trauma kan primair zijn, maar ook secundair ten gevolge van de incoördinatie en de analgesie van de achterhand.¹⁶ Verschillende auteurs weerlegden deze hypothese, omdat volgens hen trauma niet kon worden geassocieerd met een aantasting van meerdere perifere zenuwen^{52,59} en met de aanwezigheid van granulomen.^{15,52} Bovendien is het weinig waarschijnlijk dat er geen letsels aanwezig zijn ter hoogte van het ruggenmerg.¹⁵

Nieuwe hypothesen echter verklaren de vorming van antistoffen door het vrijkomen van antigene substanties als gevolg van trauma, wat een natuurlijke vorm van allergische neuritis veroorzaakt.^{8,16,41}

5.2.3. INFECTIEUZE AANDOENINGEN

5.2.3.1 Isolaties van infectieuze agentia

De meeste meldingen van isolatie van een virus, bacterie, parasiet of schimmel uit de letsels bleven beperkt tot eenmalige gevallen.^{8,11,15,21} Het is moeilijk en vaak zelfs onmogelijk om vervolgens conclusies te trekken over het feit of het geïsoleerde agens al dan niet een etiologische rol speelt bij polyneuritis equi.

Experimenten werden opgezet waarbij men met behulp van CSV van paarden met polyneuritis equi celculturen inoculeerde en proefdieren intracerebraal, intraperitoneaal en subcutaan injecteerde om op die manier de ziekte te reproduceren. Zowel bij de celculturen als bij de proefdieren konden geen lesies worden waargenomen.⁹

5.2.3.2 Viraal

Vroeger werd verondersteld dat de vaste plaats van de letsels misschien kon worden geïnterpreteerd als een speciaal neurotropisme.⁵² Tegenwoordig gaat men er eerder van uit dat de distributie van het P2-proteïne hierbij een rol speelt.²⁴

De aard en de uitbreiding van het granulatiweefsel zijn niet typerend voor een klassieke virale infectie en het klinisch beeld spreekt tegen een veralgemeende infectie,⁵² maar toch moeten voorafgaande subklinische infecties aanzien worden als een mogelijke initiërende factor.⁴¹

5.2.3.2.1 *Het Equine Herpes virus type 1 (EHV-1)*

Het feit dat een aantal paarden met polyneuritis equi op voorhand ademhalings symptomen vertoonden en dat een EHV-1 myelitis klinisch sterk kan lijken op polyneuritis equi, leidde tot de suggestie dat EHV-1 een rol zou spelen in de etiologie van polyneuritis equi.^{15,54,59} De his-

topathologische letsels van zowel een experimenteel geïnduceerde als die van een natuurlijke EHV-1 infectie verschillen echter van die van polyneuritis equi.^{54,59} Herpesvirussen kunnen jarenlang latent aanwezig blijven in een gastheer, wat de mogelijkheid van een immunreactie op een persisterende Herpesinfectie in de hand werkt.^{8,15,41} Het is echter niet altijd mogelijk om antistoffen tegen het virus aan te tonen of het virus te isoleren.^{41,54}

Herpesvirussen veroorzaken o.a. de ziekte van Marek bij kippen, Herpes Zoster en misschien het GBS bij de mens, die allemaal enige gelijkenis vertonen met polyneuritis equi.⁴¹

5.2.3.2.2 *Het Equine Adenovirus type 1 (EAV-1)*

Eén onderzoek toonde aan dat bij twee op drie paarden met polyneuritis equi EAV-1 geïsoleerd werd na 4-6 passages van een homogenaat van aangetaste zenuwweefsels op niermonolayers. Dezelfde verwerking van het lumbosacrale ruggenmerg van zes normale paarden leverde geen EAV-1 op. Bij geen van de aangetaste paarden werden detecteerbare antistoffen tegen EAV-1 bij immunofluorescentie, hemagglutinatie-inhibitie of neutralisatie gevonden. Telkens was immunofluorescentie van de weefselcoupes voor EAV-1 negatief.

Isolaties van equine adenovirussen uit neurologische weefsels worden niet beschreven, noch staat de infectie bekend als latent. Bij andere species zijn adenovirussen wel neuropathogeen en kan de infectie wel degelijk latent aanwezig zijn. Verder onderzoek is dus nodig om de rol van EAV-1 in de etiologie en pathogenese van polyneuritis equi te verduidelijken.¹¹

5.2.3.2.3 *Het Equine Virale Arteritis (EVA) virus*

EVA wordt beschreven als een oorzaak van nerveuze stoornissen bij aborterende merries en werd daarom net als EHV-1 naar voren geschoven als een mogelijke oorzaak voor polyneuritis equi. De histologische letsels aan de bloedvaten bij polyneuritis equi komen overeen met die bij EVA.¹⁵

Rooney stelde dat de door hem onderzochte gevallen van polyneuritis equi konden veroorzaakt zijn door EVA, ondanks het feit dat er geen serologische en virologische studies werden uitgevoerd.³⁹

5.2.3.3 Bacterieel of mycotisch

De acute ontsteking met bloedingen en micro-abscessen zou kunnen wijzen op een bacteriële of mycotische infectie,¹⁵ maar het klinische beeld komt niet overeen met dat van een veralgemeende infectie.⁵² Vermelde pathogenen zijn *Streptococcus equi subspecies equi* (droes)²⁸, *Brucella abortus*¹⁵ en *Erysipelothrix rhusiopathiae*.⁸ De laatste twee pathogenen werden eenmalig geïsoleerd uit paarden met polyneuritis equi.

Een groep Duitse onderzoekers stelde het ontstaan vast van polyneuritis equi na een infectie met *Streptococcus equi subspecies equi* (droes). Ze rapporteerden myocarditis, glomerulo-

nefritis en cutane granulomen bij een paard, dat de droesinfectie had overleefd. Deze bevindingen leidden tot de veronderstelling dat de verspreide secundaire letsels waren geïnitieerd door een allergische respons op een herinfectie met *Streptococcus*. Deze dieren waren door een eerdere infectie al gesensitiseerd.²⁸ Er zou dus sprake zijn van een hypersensitiviteit tegen *Streptococcus*-antigenen, die via het bystander mechanisme een allergische neuritis zouden hebben veroorzaakt.⁵⁹

Een voorafgaande infectie van het ademhalingsstelsel kan wijzen in de richting van zowel een EHV-1 infectie als van droes.^{27,59} Aangezien droes vaak voorkomt secundair aan een virale infectie van het ademhalingsstelsel, meestal EHV-1, lijkt het echter meer waarschijnlijk dat niet droes van belang is, maar eerder de Herpesinfectie.¹⁵

5.2.3.4 Parasitair

5.2.3.4.1 *Aberrante parasieten*

De granulomateuze ontstekingsreactie en de opbouw van de granulomen kan worden geïnterpreteerd als een parasitaire infectie van verdwaalde larven van o.a. *Toxocara*, *Ascariden*, *Parascaris*, *Strongyliden*^{15,52} of van protozoa, zoals *Halicephalobus gingivalis* (vroeger *Micronema deletrix* genoemd).²¹ Het feit dat de meeste paarden volwassen zijn, dat de letsels zich altijd op dezelfde plaats en niet in het ruggenmerg bevinden en dat de letsels traag ascenderen spreekt deze hypothese echter tegen.¹⁵ Pogingen om de parasieten microscopisch in de letsels in beeld te brengen waren enkel succesvol bij een recent geval dat geïnfecteerd was met *Halicephalobus gingivalis*.²¹ Door de parasitaire infectie zouden myeline-antigenen worden vrijgesteld en zou een allergische neuritis ontstaan.^{8,16,41}

6. DIFFERENTIAALDIAGNOSE

Het is niet altijd makkelijk om polyneuritis equi te differentiëren van andere neurologische aandoeningen, toch is dit van groot belang om de juiste prognose te kunnen geven en de correcte behandeling te kunnen instellen.

6.1. CONGENTAAL EN ERFELIJK

6.1.1. MISVORMINGEN VAN SACROCOCCYGEALE WERVELS EN HET RUGGENMERG

Dit wordt bij het paard uiterst zelden beschreven. Enkele voorbeelden zijn: sacrococcygeale agenesie, spina bifida, myelocèle, myelomeningocèle. Deze aandoeningen geven meestal symptomen vanaf de geboorte of in ieder geval vanaf jonge leeftijd.^{29,30}

6.2. INFECTIEUS

6.2.1. BACTERIEEL

6.2.1.1 Ascenderende bacteriële vertebrale osteomyelitis en empyema

Dit wordt eerder beschreven bij het rund dan bij het paard. Het is meestal geassocieerd met staartamputatie of letsels rondom de staartbasis zoals een slangenbeet of een steekwonde. Een zeldzame keer komt het ook voor in aansluiting op een septicemie bij een veulen.²⁹

6.2.1.2 Listeriosis

Deze ziekte komt maar zelden voor bij het paard en wordt veroorzaakt door *Listeria monocytogenes*. Deze bacterie kan vermenigvuldigen in rot materiaal met een aëroob milieu en een hoge pH (bijvoorbeeld in kuilvoer). De neurologische vorm van listeriose kan zich manifesteren als een multifocale hersenstamaantasting, een diffuse meningoencefalitis of een myelitis. De symptomen bestaan uit koorts, anorexie, depressie en zenuwsymptomen afhankelijk van de lokalisatie. Er zijn zeldzame gevallen beschreven waarbij de bacterie enkel het caudale deel van het ruggenmerg aantastte en dus een cauda equina syndroom veroorzaakte. De diagnose wordt gesteld door histologie en door isolatie uit geïnfecteerd weefsel. De behandeling bestaat uit oxytetracycline of penicilline, doch de prognose is gereserveerd afhankelijk van de uitgebreidheid van de letsels. Zonder behandeling zal de ziekte fataal verlopen.^{29,49}

6.2.2. PARASITAIR

6.2.2.1 Equine Protozoal Myeloencefalitis (EPM)

EPM wordt veroorzaakt door de protozo *Sarcocystis neurona* en wordt voornamelijk gezien bij paarden in Amerika of geïmporteerd uit Amerika. Omdat recent ook antistoffen tegen *S. neurona* werden gevonden bij Franse paarden met neurologische symptomen,³⁵ moet de aandoening ook in België in de differentiaaldiagnose worden opgenomen. *S. neurona* produceert focale, multifocale of diffuse granulomateuze en necrotiserende letsels in het ruggenmerg en de hersenen. Typisch voor EPM zijn progressieve, asymmetrische en multifocale neurologische symptomen, waardoor ongeveer iedere neurologische ziekte kan worden nagebootst, inclusief polyneuritis equi. De diagnose wordt premortaal (bepalen van antistoffen tegen *S. neurona* en aantonen van antigeen via PCR) en postmortaal gesteld. De behandeling bestaat uit sulfadiazine–trimethoprim en pyrimethamine of uit toltrazuril of diclazuril. De prognose is afhankelijk van de ernst, de lokalisatie en de duur van de symptomen.^{29,49,54}

6.2.2.2 Cryptococcus neoformans

C. neoformans is een gist die een gegeneraliseerde ziekte of een granulomateuze meningoencefalitis veroorzaakt. De neurologische symptomen hiervan zijn stijfheid, hyperesthesie, blindheid en incoördinatie. Er zijn gevallen beschreven waarbij *C. neoformans* een cauda equina syndroom veroorzaakte. De diagnose kan worden gesteld met behulp van een serologische test.^{14,29,36}

6.2.2.3 Migrerende Strongylus larven

Het gaat hier vooral om de larven van *Strongylus vulgaris*. De larven dringen de wand van de dunne of de dikke darm binnen en vervellen daar, waarna ze via de intima van de arteriolen tegen de bloedstroom in naar de a. mesenterica cranialis kruipen. Hier vervellen ze opnieuw en worden via de bloedstroom naar het cecum of het colon getransporteerd, waar ze in het lumen volwassen worden. De prepatent periode bedraagt 5 tot 6 maanden. De symptomen (koliek, diarree, anorexie) manifesteren zich voornamelijk tussen september en januari. De larven kunnen in zeldzame gevallen ook letsels veroorzaken in andere arteriën of in het CZS, waarbij zenuwsymptomen kunnen ontstaan. De diagnose wordt gesteld door bloed- en faecesonderzoek en de behandeling bestaat uit ivermectine.^{14,55}

6.2.2.4 Dourine (maladie du coit)

Deze venerische ziekte wordt veroorzaakt door *Trypanosoma equiperdum* en is endemisch in de tropen en subtropen. In de eerste fase treden genitale symptomen op, in de tweede fase huidsymptomen en pas in de derde fase zenuwsymptomen. Deze laatste bestaan uit stijfheid en zwakheid van de ledematen, incoördinatie en uiteindelijk ataxie en paralyse. Chronische gevallen reageren vaak niet op therapie en worden carriërs. Alleen als de eerste twee fasen onopgemerkt blijven, zou men deze ziekte met polyneuritis equi kunnen verwarren.^{14,37}

6.2.3. VIRAAL

6.2.3.1 Equine Herpesvirus type 1 (EHV-1) myeloencefalitis

Dit is een zeer belangrijke differentiaaldiagnose voor polyneuritis equi. Het ziektebeeld van EHV-1 myeloencefalitis kan, net als polyneuritis equi, gekenmerkt worden door het cauda equina syndroom. Toch zijn er verschillen in de volgorde van de symptomen, het verloop en de prognose.

In een groep paarden zal het virus een uitbraak veroorzaken. De paarden vertonen dan koorts en respiratoire symptomen. Abortus en neurologische symptomen komen minder vaak voor. Binnen het kader van deze scriptie wordt alleen het neurologische symptomencomplex besproken.

Het virus is endotheliotroop en niet neurotroop. Het verspreidt zich intracellulair in leukocyten, zodat tijdens de viremie het vaatendotheel geïnfecteerd kan worden, ondanks aanwezige antistoffen. In de kleine arteriën en venen ontstaan door de lesies in de vaatwand bloedingen en thrombi. Hierdoor ontstaat hypoxie in het zenuwweefsel van hersenen en ruggenmerg, met ischemie, degeneratie en necrose tot gevolg. Gesuggereerd wordt dat de vaatwandlesies worden veroorzaakt door een antistof-antigeenreactie in plaats van door virusvermenigvuldiging. Door de onregelmatige lokalisatie van de letsels kunnen de symptomen sterk wisselen, maar in veel gevallen worden de typische symptomen van het cauda equina syndroom gezien.

TABEL: Overeenkomsten en verschillen in symptomatologie⁴⁸

Neurologische vorm van EHV-1	Polyneuritis equi
Soms koorts, hoesten en rhinitis als prodromale verschijnselen.	Geen duidelijke prodromale verschijnselen.
Acuut verloop. Het beeld ontwikkelt zich binnen enkele dagen, waarna afhankelijk van de ernst een geleidelijke verbetering optreedt of euthanasie noodzakelijk is.	Chronisch verloop. Na een vrij acuut begin verergeren de klachten heel geleidelijk.
Begint met ataxie/parese of paralyse van de achterhand.	In een vergevorderd stadium kan parese van achterbenen en eventueel voorbenen optreden.
Verminderde staarttonus, geen anus- en rectumverlamming.	Totaal verlamde staart, anus- en rectumverlamming zijn doorgaans de eerste verschijnselen.
Coprostase is mogelijk.	Coprostase treedt vaak op.
Partiële blaasverlamming, soms gepaard met incontinentie komt vaak voor.	In de meeste gevallen treedt een blaasverlamming en urine-incontinentie op.
Sensibiliteitsstoornissen mogelijk.	Hyper-/hyposensibiliteit van het gebied rond de staartwortel.
Een enkele maal kunnen functiestoornissen van de kopzenuwen voorkomen.	Een enkele maal kunnen functiestoornissen van de kopzenuwen voorkomen.
Incidenteel treedt een penisprolaps of verlamming van de vulvalippen op.	Incidenteel treedt een penisprolaps of verlamming van de vulvalippen op.

De diagnose op het levende dier kan worden gesteld aan de hand van de anamnese, de symptomatologie en door middel van gepaarde sera. Voor isolatie uit de buffy coat is het dikwijls te laat. Postmortaal kan men de diagnose stellen door histologie van het geïnfecteerde weefsel. Virologie op hersenen en ruggenmerg levert slechts zelden een positief resultaat op, wat eventueel verklaarbaar is door een mogelijke immuungemedieerde pathogenese.

De behandeling is vooral symptomatisch, eventueel aangevuld met antibiotica. Het gebruik van corticosteroïden en humane antivirale producten is controversieel. Er kan preventief worden gevaccineerd, maar dit biedt geen volledige bescherming.

Het verschil in de prognose met polyneuritis equi is hier zeer belangrijk. Na enkele dagen tot een week treedt er bij de meeste paarden verbetering op en is er uiteindelijk een volledig

herstel. Indien het paard niet meer kan staan, verslechtert de prognose. De morbiditeit varieert in de literatuur van 32%⁴⁸ tot 90%⁴⁹ en de mortaliteit van 9%⁴⁸ tot 40%⁴⁹.^{48,49,54,59}

6.2.3.2 Rabiës (hondsdolheid, razernij)

Deze ziekte wordt veroorzaakt door een *Rhabdovirus* en komt in België nog maar zelden voor. De belangrijkste infectieweg is via een beet van een geïnfecteerd dier. In Europa is de vos het voornaamste reservoir. Het virus vermenigvuldigt lokaal en migreert dan via de perifere zenuwen naar het CZS. Daar vermenigvuldigt het in de cellichamen van de neuronen, wat leidt tot gedragsveranderingen, een excitatiefase, een paralyse en uiteindelijk de dood (mortaliteit 100%). Voornamelijk beten in de achterhand kunnen polyneuritis equi nabootsen door symptomen van progressieve lower motor neuron-aantasting van het lumbosacrale ruggenmerg. Pas als er symptomen zijn van aantasting van het gehele ruggenmerg en de hersenen, wordt de diagnose van rabiës meer evident. Er is geen behandeling mogelijk. In risicogebieden kan men preventief vaccineren.^{30,34,49,54}

6.3. TRAUMATISCH

6.3.1. FRACTUUR OF LUXATIE VAN HET SACRUM

Dit is de voornaamste oorzaak van het cauda equina syndroom bij het paard. Het ontstaat meestal doordat het paard valt op de coccygeale en sacrale regio of doordat het zichzelf stoot, terwijl het ergens onderdoor loopt. De symptomen ontstaan meestal acuut, soms ook pas na enkele weken als de in eerste instantie stabiele fractuur plots onstabiel wordt, of na callusvorming. Een fractuur of luxatie van het sacrum veroorzaken een cauda equina syndroom met symptomen afhankelijk van de lokalisatie van het trauma. De toestand kan stabiel blijven, langzaam verbeteren of verergeren. De diagnose kan worden gesteld door palpatie van het kruis, rectaal onderzoek eventueel aangevuld met echografie, radiografie, EMG (fibrillatiepotentialen) en analyse van het cerebrospinaal vocht gepreleveerd ter hoogte van de lumbosacrale ruimte (bloedbijmenging in het acute stadium en een xanthochromia in het subacute stadium). De behandeling is vooral symptomatisch en anti-inflammatoir (DMSO en dexamethasone). In de literatuur wordt eveneens chirurgie beschreven, waarbij men een dorsale laminectomie uitvoert. Als er binnen 6 tot 12 weken geen klinische verbetering optreedt, is de prognose slecht.^{29,49,54}

6.3.2. AVULSIE VAN DE CAUDA EQUINA

Dit gebeurt voornamelijk bij zware dieren, die worden geassisteerd om recht te gaan staan of te blijven staan door respectievelijk aan de staart te trekken of de staart vast te binden. Hierdoor worden de zenuwwortels van de cauda equina uitgerekt en eventueel zelfs stuk getrokken, wat leidt tot een cauda equina syndroom. Vaak ziet men ook een luxatie van de staart-

wervels. Het letsel ter hoogte van de zenuwen is meestal een neuropraxie (een tijdelijke uitval van de zenuwgeleiding met behoud van continuïteit van de zenuw) met eventueel verschillende graden van axonotmesis (de perifere zenuw behoudt zijn continuïteit, maar er is een onderbreking van enkele axonen). Deze letsels kunnen met behulp van een ondersteunende en een anti-inflammatoire therapie veel verbeteren (bij axonotmesis) en zelfs volledig herstellen (bij neuropraxie).²⁹

6.4. TOXISCH

6.4.1. SORGHUM INTOXICATIE

Sorghum, Sudan en Johnson grassen worden beschreven als de oorzaak van ataxie van de achterhand en blaasparalyse bij paarden, runderen en schapen in het westen van de VS. De grassen bevatten een toxine dat op het lathyrus-toxine lijkt, maar waarvan de exacte natuur nog niet is gekend. Het verschil met polyneuritis equi is de afwezigheid van een duidelijk gedomarceerde zone van analgesie op staart en perineum. Sommige paarden vertonen naast de ataxie een hoppende gang waarbij de twee achterbenen tegelijk worden opgetild. De enige behandeling is het vermijden van verdere inname van het toxine. De symptomen zullen dan langzaam verbeteren. Het herstel is niet altijd volledig.^{29,49}



FIGUUR 12: Sorghum gras²⁵

6.5. TUMORAAL

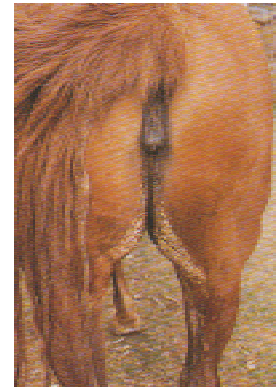
6.5.1. SPINALE TUMOREN

De meest voorkomende tumor in het ruggenmerg bij het paard is het lymfosarcoma. Andere ruggenmergtumoren zijn: plasmacelmyeloma, meningioma, ependymoblastoma, fibrosarcoma, schwannoma, melanoma, carcinoma, angioma, angioblastoma, ganglioglioma, neurofibroma, melanosarcoma, haemangiosarcoma. Als deze tumoren zich ter hoogte van het lumbosacrale ruggenmerg of ter hoogte van de cauda equina lokaliseren, zullen ze een cauda equina syndroom veroorzaken. Symptomen kunnen plots of geleidelijk ontstaan en manifesteren zich meestal bij oudere paarden. Bij het onderzoek van het CSV kan men eventueel tumorale cellen aantreffen. Er is geen behandeling mogelijk.^{30,49}

6.6. OVERIGE AANDOENINGEN

6.6.1. URINAIRE INCONTINENTIE AGV UROGENITALE AANDOENINGEN

Sommige paarden met polyneuritis equi vertonen als enig symptoom een urinaire incontinentie. Men moet dan differentiëren tussen een neurologisch probleem (cauda equina syndroom) en problemen ter hoogte van het urogenitaalstelsel. Dit kan gebeuren door middel van urinaire profilometrie (zie H7 Diagnose). De voornaamste urogenitale oorzaak van urinaire incontinentie bij het paard is de aanwezigheid van discrete blaassteentjes. Andere oorzaken zijn ectopische ureters, blaasinfecties, neoplasieën.^{19,29}



FIGUUR 13: Urinaire irritatieve dermatitis²⁵

6.6.2. STAARTINJECTIES BIJ QUARTER HORSES

Deze verboden injecties in de staart met anesthetica en irriterende farmaca zorgen ervoor dat de paarden hun staart mooier dragen. Ze paralyseren de dorsale coccygeale zenuwen en spieren, zodat de staart niet meer hoog kan worden gedragen tijdens de show. Complicaties kunnen bestaan uit sepsis en permanente paralyse van de staart en aangrenzende spieren.²⁹

7. DIAGNOSE

Met behulp van een goede anamnese en een grondig algemeen en neurologisch onderzoek zou men in staat moeten zijn om de klinische diagnose van polyneuritis equi te stellen. Aanvullende onderzoeksmethodes specifiek voor het cauda equina syndroom en polyneuritis equi worden hier besproken. Deze onderzoeksmethodes hebben voornamelijk tot doel om andere neurologische aandoeningen te elimineren en zodoende een sterk vermoeden van polyneuritis equi te bevestigen.^{27,54,59}

7.1. SYMPTOMATOLOGIE

Fordyce *et al.*¹⁴ stelden een scoringssysteem voor, waarbij het paard een punt krijgt bij de aanwezigheid van ieder van de volgende symptomen: staartparalyse, urinaire incontinentie, rectale parese of paralyse, perineale analgesie, spieratrofie van de achterhand, facialisparalyse, trigeminusparalyse of uitvalsverschijnselen van andere kopzenuwen. Een paard met een score van 4 of meer wordt sterk verdacht van polyneuritis equi.¹⁰

7.2. BLOEDONDERZOEK

7.2.1. HEMATOLOGIE EN BIOCHEMIE

Bij de hematologie ziet men vaak een neutrofilie^{10,15,27,41,59} en een leukocytose.¹⁵ Soms wordt eveneens een lichte anemie,^{10,15,59} een gestegen gehalte aan fibrinogeen^{10,41} en eventueel een hyperglobulinemie vermeld.^{10,15,21} Deze veranderingen ontstaan secundair aan de cystitis.

De biochemie kan een eventuele cachectische staat reflecteren, maar is meestal normaal.^{54,59}

7.2.2. GEPAARDE SERA

Voor de differentiaaldiagnose, de behandeling en de prognose kan het aangewezen zijn om gepaarde sera voor de bepaling van antistoffen tegen EHV-1 te bepalen (persoonlijke mededeling Dr. H. Nollet).

7.2.3. ELISA OM CIRCULERENDE ANTISTOFFEN TEGEN HET P2-PROTEÏNE TE METEN

In 1981 werden met behulp van een radioimmunoassay, waarbij ¹²⁵I werd gebruikt, significant hogere titers circulerende antistoffen tegen het P2-proteïne gedetecteerd bij paarden met polyneuritis equi dan bij controlepaarden.²³

Door Fordyce *et al.* werd in 1987 aansluitend een enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA) ontwikkeld om deze antistoffen te kwantificeren.¹⁴ Deze ELISA werkt sneller en zonder het ¹²⁵I. Een proefopzet om de bruikbaarheid van de ELISA te onderzoeken toonde dat de aanwezigheid van antistoffen tegen het P2-proteïne in de sera goed correleerde met de klinische en histologische diagnose van polyneuritis equi.^{14,59} Een positieve test geeft geen 100% zekerheid dat het paard polyneuritis equi heeft, gezien er bij andere aandoeningen, zoals bij EHV-1 myelitis, bij een fractuur van het sacrum en bij een ruimte-innemend proces ter hoogte van het ruggenmerg en dorsale zenuwwortels, ook licht verhoogde hoeveelheden circulerende antistoffen aanwezig kunnen zijn.⁵⁴ Bij een sterk positieve antistoffentiter zal het vermoeden van polyneuritis equi wel toenemen.^{30,54}

Om de ernst of de prognose van de ziekte in te schatten, is de test niet geschikt gezien er, net als bij EAN,²⁰ geen verband is tussen de hoeveelheid antistoffen tegen het P2-proteïne en de klinische en/of histologische ernst van de ziekte. Bepaling van de activiteit van de T-lymfocyten daarentegen kan een betere indicator zijn voor de prognose, gezien zij bij EAN een belangrijke rol spelen bij de demyelinisatie van de perifere zenuwen.²⁰

7.3. RECTAAL ONDERZOEK

Het rectaal onderzoek dient zeer voorzichtig te worden uitgevoerd, omdat de rectummucosa door de paralyse nog gevoeliger is om te scheuren.³⁰ Hierbij kunnen de graad van paralyse en atonie van anus en rectum, en de vullingsgraad van de blaas worden nagegaan. Om te differentiëren kan men rectaal palperen naar de aanwezigheid van een fractuur of callus ter hoogte van het sacrum, eventueel aangevuld met transrectale echografie van het sacrum.³⁰

7.4. ANALYSE VAN HET CEREBROSPINAAL VOCHT (CSV)

De analyse van het CSV is een waardevolle hulp bij het stellen van de diagnose en het bepalen van de prognose, maar zal zelden op zichzelf een diagnose opleveren.

Het CSV kan worden gecollecteerd uit de atlanto-occipitale cisterna magna of uit de lum-bosacrale cisterna. Het punteren van deze laatste kan rechtstaand gebeuren^{16,42} en krijgt dan ook de voorkeur. Daarenboven ligt ze dicht bij de cauda equina-letsels, waardoor de veranderingen in CSV hier meer uitgesproken zullen zijn.^{17,30,49}

Normaal CSV is helder en kleurloos, heeft een viscositeit zoals water en bevat minder cellen, proteïnes, K, Ca en glucose en meer Na, Cl en Mg dan plasma.¹⁷

Specifieke veranderingen in het CSV bij paarden met polyneuritis equi worden niet beschreven.⁵⁹ In het acute stadium worden soms geen veranderingen in het CSV opgemerkt.^{15,30} In het subacute en chronische stadium kan de perineuritis geïnfilteerd zijn doorheen de meningen tot in de subarachnoïdale ruimte³⁰ met dan meestal een verhoging van het proteïnegehalte en van de witte bloedcellen (voornamelijk mononucleaire cellen),^{8,10,18,21,27,30,41,54,59} wat wijst op een ontstekingsproces in het CZS. Door het verhoogde proteïnegehalte kan het CSV geel verkleuren (xanthochromia) en door het verhoogde celgetal minder helder worden.¹⁷

Bepaling van antistoffentiters of antigenen (bijvoorbeeld EPM antistoffen of antigenen, antistoffen tegen P2-proteïne) kan nuttige informatie opleveren voor de differentiaaldiagnose.

7.5. ELEKTROMYOGRAFIE (EMG)

Naald-EMG is een grafische opname van de elektrische spiercelactiviteit tijdens contractie of rust. Het helpt bij de diagnose van aantastingen van de motor unit. De motor unit bestaat uit: het α -motorneuron (het cellichaam in de ventrale hoorn van het ruggenmerg), het gemyeliniseerde axon met zijn vertakkingen, de eindplaat en de geïnnerde spiervezels. De EMG-veranderingen bij letsels zijn specifiek, waardoor nooit een definitieve diagnose kan gegeven



FIGUUR 14: Xanthochromia van het CSV

worden met EMG als enige onderzoeksmethode. Het helpt enkel om de letsels te lokaliseren, de prognose beter in te schatten en het verloop van de ziekte op te volgen.^{2,49}

Het EMG-onderzoek kan zonder of met lichte sedatie worden uitgevoerd. De explorerende elektrode wordt snel in de spier ingebracht, waarbij de insertie-activiteit geëvalueerd wordt. Daarna wordt de naald stilgehouden tot de spier relaxeert, waarna men de post-insertionele activiteit kan evalueren. Het EMG-onderzoek wordt uitgevoerd ter hoogte van de spieren van achterhand en voorhand, ter hoogte van de paravertebrale spieren en eventueel van andere spiergroepen (bijvoorbeeld de anale sfincter of de faciale spieren).^{2,49}

Over EMG uitgevoerd op paarden met polyneuritis equi is in de literatuur nog maar weinig verschenen. Denervatiepotentialen kunnen aanwezig zijn in de gebieden met verminderde huidgevoeligheid.^{10,29} Soms kan men ook reïnnervatie aantonen.²⁹ Bij EAN worden verschillende EMG-afwijkingen beschreven, die voornamelijk wijzen op demyelinisatie.⁴¹

7.6. TRANSCRANIALE MAGNETISCHE STIMULATIE

Transcraniale magnetische stimulatie is een nieuwe, non-invasieve neurologische onderzoekstechniek voor het paard, waarbij ter hoogte van de motorische hersencortex van het gesedeerde paard een magnetisch veld opgewekt wordt. Hierdoor wordt een elektrische stroom geïnduceerd in de hersenen, die via de motorische banen de spieren bereikt en daar een contractie veroorzaakt. Deze antwoorden worden elektromyografisch geregistreerd (MMEP's: magnetic motor evoked potentials). Eventuele letsels op het traject van de motorische hersencortex tot de spiervezel geven afwijkende MMEP's. Deze test is het meest gevoelig voor letsels ter hoogte van de upper motor neuronen en is minder geschikt om letsels ter hoogte van de lower motor neuronen te detecteren. Bij de beoordeling van de MMEP's zijn vooral de latentietijd (de tijd tussen stimulatie en antwoord) en de amplitude (de sterkte van het antwoord) van belang.³²

In de literatuur worden bij het paard enkel normaalwaarden beschreven voor captatie van de antwoorden ter hoogte van de m. extensor carpi radialis en de m. tibialis cranialis. Op die manier kan enkel pathologie vastgesteld worden bij cauda equina letsels, waarbij de n. ischiadicus betrokken is. In de humane geneeskunde echter wordt de n. pudendus geëvalueerd door magnetische stimulatie van de sacrale regio en captatie van de MMEP's ter hoogte van de anaalsfincter. Standaardonderzoek van deze techniek moet bij het paard nog op punt gesteld worden (persoonlijke mededeling van Dr. H. Nollet).

7.7. RADIOGRAFIE

Deze onderzoekstechniek is vooral van belang om trauma ter hoogte van het sacrum uit te sluiten. Bij het paard is het, behalve bij veulens, moeilijk om deze streek goed in beeld te brengen vanwege de grote spiermassa's. Er bestaan ook intrarectale RX-films, maar ook dit is een zeer moeilijke methode.³⁰ Als er bovendien vestibulaire symptomen aanwezig zijn met indicaties voor trauma, kan het aangewezen zijn om radiografieën te nemen van het hoofd (streek os petrosum).⁵⁴

7.8. THERMOGRAFIE

Bij polyneuritis equi kunnen er zones van oppervlakkige hypo- en/of hyperthermie aanwezig zijn. Deze kunnen worden aangetoond met behulp van thermografie. Vooral in het belang van de prognose en het verloop kan dit interessant zijn.³⁰

7.9. URINAIRE PROFILOMETRIE

Hierbij worden de maximale blaas-contractiedruk en de maximale urethra-sluitingsdruk gemeten.^{29,30} Zo kan men bij incontinentie differentiëren tussen een neurologisch probleem en een urogenitaal probleem. Bij een neurologisch probleem zullen deze drukken afwijkend zijn.³⁰ Urinaire profilometrie wordt echter zelden uitgevoerd bij het paard.^{19,30}

7.10. CAUDA EQUINA BIOPSIE

Dit is een invasieve test, maar wel de enige definitieve premortale test. Voornamelijk in het begin van de ziekte kan deze test van belang zijn om polyneuritis equi te differentiëren van een sacrumfractuur. Hierdoor kan men een exactere prognose geven.^{29,30}

7.11. POSTMORTALE DIAGNOSE

De macroscopische en microscopische bevindingen op pathologie geven samen met de cauda equina biopsie als enige een definitieve diagnose. Zij werden reeds in voorgaande hoofdstukken besproken.

Virologisch onderzoek van de verschillende aangetaste onderdelen van het zenuwstelsel kan uitgevoerd worden met behulp van o.a. immunohistochemie en virusisolatie.

8. BEHANDELING

8.1. SYMPTOMATISCHE BEHANDELING

Omdat de oorzaak van polyneuritis equi nog onbekend is, is vooral de symptomatische behandeling van belang. Deze bestaat voornamelijk uit manuele evacuatie van het rectum twee keer per dag,^{10,16,27,31,54,59} eventueel met behulp van laxativa.²⁹ Als het paard niet meer actief kan urineren, wordt de blaas geledigd door middel van rectale palpatie of catheterisatie.^{27,31,48,54,59}

Er kunnen systemisch breedspectrum antibiotica toegediend worden ter preventie van cystitis en omwille van een eventuele bacteriële ingangspoort via de veneuze catheter.^{10,16,27,48,52,54,59}

Bij tekenen van pijn worden niet-steroïdale anti-inflammatoire drugs (NSAID's) gegeven.¹⁰

Als het paard te onstabiel is, kan een singel bijkomende steun geven.⁴⁸ De singel mag nooit worden gebruikt bij paarden die te zwak zijn om zelfstandig steun te nemen. Indien het paard niet meer recht kan, moet men proberen om het enkele keren per dag op de andere zijde te draaien en moet men regelmatig water en voedsel aanbieden.⁴⁸

Sommige paarden kunnen door het feit dat ze verlamingsverschijnselen vertonen zeer onrustig worden. In die gevallen kan een kalmeringsmiddel (zoals diazepam) aangewezen zijn.¹⁰

Vochttherapie wordt eventueel aangewend,^{48,49} als het paard bijvoorbeeld zelf niet meer kan drinken of bij secundaire nierproblemen.

Om urinaire dermatitis te voorkomen, beschermt vaseline of uiercreme de perineale huid.^{30,48}

In geval van een keratitis door een facialisparalyse kan er lokaal een gentamycine-oogzalf worden aangebracht.¹⁰

Daarnaast hebben de paarden veel TLC (tender, love and care) nodig.

Omstreden therapieën zoals toediening van druivensuiker,¹² strychnine-injecties,^{1,12} elektromassage van het rectum,^{1,12} eiwittherapie¹² en toediening van yohimbine¹ werden beschreven in de literatuur van het begin van de twintigste eeuw.

8.2. BEHANDELING GERICHT OP HET ZENUWSTELSEL

8.2.1. CORTICOSTEROÏDEN

Omdat een auto-immune achtergrond wordt verondersteld, is het gebruik van corticosteroïden bij polyneuritis equi aangewezen. De beschreven toedieningswegen zijn: intraveneus,^{10,15,16,27,54,59} epiduraal,⁵⁴ subarachnoïdaal²⁹ of intramusculair rondom de lumbale en sacrale wervels.⁵⁴ Het gebruik van corticosteroïden kan een tijdelijke verbetering geven, maar is op lange termijn meestal geen succes.^{10,15,16,27,59} Slechts bij één beschreven geval gaven corticosteroïden bij epidurale of intramusculaire toediening om de 4-6 weken een stabilisatie van het ziekteproces.⁵⁴

De corticosteroïden zouden het functioneel herstel van het zenuwweefsel versnellen, het oedeem verminderen, de vrijstelling van proteolytische enzymen en kaliumdepletie voorkomen en zo de celfunctie intact houden. Dexamethasone (40-100 mg voor een paard van 500 kg, maximaal 5 dagen en met afnemende dosis)⁵¹ vermindert de demyelinisatie, maar het inhibeert ook de remyelinisatie. Het gebruik van prednisolone (1 mg/kg LG i.m.)¹⁰ en bètamethasone (i.m.)¹⁶ wordt ook beschreven.

Belangrijke nadelen zijn het risico op hoefbevangenheid bij gebruik van hoge dosissen dexamethasone en de immunosuppressie, zodat gebruik tegenaangewezen is bij infectieuze processen, zoals EPM. Bij EHV-1 is het gebruik controversieel omdat het enerzijds een virale infectie betreft, maar anderzijds een immuungemedieerd proces wordt vermoed.^{48,49}

8.2.2. DMSO: DIMETHYL SULFOXIDE

DMSO is primair een scavenger van vrije radicalen. Het heeft een protectief effect op het zenuwstelsel bij ischemie door verbetering van de doorbloeding, versnelt het herstel bij ruggenmergtrauma, verhoogt de conductie door gecompresseerd ruggenmerg en heeft een centraal analgetisch effect. Een 10%-oplossing wordt gedurende 3 dagen tweemaal daags intraveneus toegediend aan een dosis van 1g/kg, gevolgd door dezelfde dosis eenmaal daags gedurende 3 dagen.⁵¹

8.2.3. THIAMINE (VITAMINE B1)

Thiamine fungeert als een coënzym in de Krebscyclus. Aangezien het zenuwstelsel voor de energievoorziening zeer afhankelijk is van het oxidatieve metabolisme (o.a. de Krebscyclus), zullen er bij een thiaminegebrek snel degeneratieve veranderingen van het zenuwstelsel ontstaan.

Om zeker te zijn dat thiamine geen beperkende factor is bij de eventuele regeneratie van het zenuwweefsel, is het verstandig om dit te supplementeren als ondersteunende therapie (1 g/100kg LG p.o.).^{10,48}

9. PROGNOSE

De prognose voor een cauda equina syndroom is slecht. Een uitzondering hierop zijn sommige gevallen van EHV-1 myelitis, waarbij slechts sprake is van een milde ataxie en waarbij reeds binnen enkele dagen een verbeterde of normale blaas- en rectumfunctie optreedt.^{15,30,41}

Bij polyneuritis equi zijn de uitvalsverschijnselen irreversibel en progressief.^{16,27,30,48,54} Het paard vormt immers een grote hoeveelheid granulatieweefsel, waardoor de ontstekingsreactie juist wordt gepotentieerd in plaats van gecontroleerd.⁴¹ Slechts enkele gevallen sterven binnen een paar weken spontaan, maar meestal blijven de paarden gedurende enkele jaren relatief stabiel (persoonlijke mededeling door Edington).^{10,54,58} Zelfs voor fokdieren is de prognose slecht.

Vanwege de dagelijkse intensieve behandeling (manuele evacuatie van blaas en rectum), de secundaire lesies (o.a. cystitis, rectumbeschadigingen, irritatieve urinaire dermatitis, cornealetsels) en de ongunstige prognose wordt in de meeste gevallen overgegaan tot euthanasie.^{8,10,15,16,18,21,27,30,31,33,48,52,54,59}

DEEL II: RETROSPECTIEVE STUDIE

Op de dienst Inwendige Ziekten werden in de periode 2001-2002 een aantal paarden aangeboden met de klinische symptomen van polyneuritis equi. Deze worden kort besproken in deze retrospectieve studie.

1. SIGNALEMENT, ANAMNESE EN KLINISCH ONDERZOEK

Paard	Geslacht	Leeftijd	Anamnese	Klinisch onderzoek
1	Merrie	6 jaar	- Koliëk tgv urinaire problemen en koorts	- Normale AH, P, T°, M - Auscultatie hart/longen/abdomen normaal - Hypotonie en -reflexie staart en anus - Schuurletsels staart - ROZ: blaas en rectum sterk gevuld - BOZ: normaal
2	Ruin	15 jaar	- Koliëk tgv blaasparalyse	- Normale AH, P, T°, M - Auscultatie hart/longen normaal; abdomen verminderde borborygmi - ROZ: blaas en rectum sterk gevuld - BOZ: stijging α - en β -globulines
3	Merrie	11 jaar	- Mank linksvoor - Sinds 14 mnd speekselen, tong uit mond en problemen met eten - Slappe staart - Af en toe valt droge mest uit rectum	- MOZ: mank linksvoor (klinische podotrochleose), ataxie - T°: 40,5°C - Normale AH, P, M - Hypotonie en -reflexie staart, rectum, vulva, tong - ROZ: blaas matig en rectum sterk gevuld, onverteerde graankorrels - Achterbenen vuil van urine - Ataxie achterhand - Spieratrofie linker gluteusspier
4	Hengst	5 jaar	- Problemen met defaecatie	- Normale AH, P, T°, M - Auscultatie hart/longen/abdomen normaal - Hypotonie en -reflexie staart en anus - Ataxie achterhand
5	Merrie	5 jaar	- Koliëk - Dilatatie rectum en blaas	- Normale AH, P, T°, M - Auscultatie hart/longen/abdomen normaal - ROZ: pneumorectum, gedilateerde blaas, hypotonie anus
6	Merrie	3 jaar	- Na val (3 mnd geleden) staart slap en in scheve stand naar rechts	- Hyporeflexie anus - Spieratrofie thv rechter gluteusspijeren - Abnormale gang rechtsachter - ROZ: geen abnormaliteiten voelbaar aan bekkenbeenderen, normale tonus anus, blaas normaal gevuld
7	Ruin	15 jaar	- Sinds 3 wkn depressie, vermageren, problemen bij defaecatie en urineren - Geen koorts - Later ook slappe staart, spieratrofie achterhand en ataxie achterhand - Scheve kopstand sinds 2 dgn	- Normale AH, P, T°, M - Auscultatie hart/longen/abdomen normaal - Headtilt naar rechts, milde n. facialisparalyse rechts - Hypotonie en -reflexie staart - ROZ: rectum en blaas sterk gevuld - Ataxie achterhand, verergert bij blinddoeken (vestibulaire component) - BOZ: verhoogde HCT, WBC, totaal eiwit, β -globulinen, bilirubine

AH: ademhaling; P: pols; T°: lichaamstemperatuur; M: mucosae; ROZ: rectaal onderzoek; BOZ: bloedonderzoek; MOZ: mankheidsonderzoek

2. AANVULLENDE TESTEN, BEHANDELING EN EVOLUTIE

Paard	EMG	Andere testen	Behandeling	Evolutie
1	<ul style="list-style-type: none"> - Initieel negatief (normaal) - Na 10 dgn: FP en PSW thv staart 	<ul style="list-style-type: none"> - CF AS tov EHV-1 en 4 initieel hoog (titer van 80 en 40) en 2 wkn later lager (titer van 40 en 20) - CSV: geen afwijkingen 	<ul style="list-style-type: none"> - Antibiotica - Prednisolone - Vitamine B1 - Paraffineolie - Blaascatheterisatie - Manueel ledigen rectum 	<ul style="list-style-type: none"> - Initieel lichte verbetering - Na 3 wkn opnieuw slechter: bijkomende vestibulaire ataxie en n. facialisparalyse - Uiteindelijk euthanasie - Autopsie: diagnose polyneuritis equi
2	<ul style="list-style-type: none"> - Negatief (binnen de delayperiode) 	<ul style="list-style-type: none"> - CF AS tov EHV-1 en 4 initieel laag (titer van 5 en 0) en 2 wkn later hoog (titer van 80 en 20) 	<ul style="list-style-type: none"> - Permanente blaaskatheter - Manueel ledigen rectum - Antibiotica - Vitamine B1 en E - Prednisolone - DMSO via infuus 	<ul style="list-style-type: none"> - Na 1 week zelf urineren en kliniek verlaten - Heden perfect normaal
3	<ul style="list-style-type: none"> - DP thv staartspieren, anaalsfincter, gluteusspieren links (rechts minder) en paravertebraal links 	<ul style="list-style-type: none"> - Endoscopie: kon nog slikken, makkelijk DDSP die niet snel herstelt 	<ul style="list-style-type: none"> - NSAID's - Vitamine B1 - Paraffineolie - Manueel ledigen rectum 	<ul style="list-style-type: none"> - Geen verbetering: spieratrofie en ataxie duidelijker - Uiteindelijk euthanasie
4	<ul style="list-style-type: none"> - Kleine DP thv staart - Normaal thv gluteusspieren en anus - Na 10 dgn: DP thv gluteusspieren en anus - Na 14 dgn: meer DP thv achterhand, thv anus DP met grote A, thv staart DP 	<ul style="list-style-type: none"> - MMEP: achterbenen verlengde LT (52 msec), kleine A, polyfasisch; voorbenen verlengde LT (24 msec), kleine A, atypische configuratie - MMEP na 10 dgn: LT achterbenen 48 msec, voorbenen 24 msec - MMEP na 14 dgn: LT achterbenen 39 msec, voorbenen 24 msec - CF AS tov EHV-1 en 4 verhoogd (titer van 20 en 40) 	<ul style="list-style-type: none"> - Manueel ledigen rectum, soms met clysmas - Mash - Paraffineolie - Cortisone (Codipred, Prednisolone) - Vitamine B1 - Antibiotica 	<ul style="list-style-type: none"> - Na 1 mnd lichte verbetering: kan af en toe zelf maken, nog steeds ataxie en hypotonie en –reflexie staart - Verbetering thv achterbenen - Kliniek verlaten na 6 wkn - Ondertussen (na 2 jaar) nog steeds problemen (wel minder): Urineren ± oke. Nog steeds hulp bij defaecatie. Opnieuw begonnen met licht werk.
5		<ul style="list-style-type: none"> - Sondage blaas: 10 liter urine - CF AS tov EHV-1 en 4 verhoogd (titer van 40 en 40) 	<ul style="list-style-type: none"> - Opgieten paraffineolie - Blaascatheterisatie - Infuus met DMSO - Finadyne - Vitamine B1 - Antibiotica 	<ul style="list-style-type: none"> - Na 5 dgn kliniek verlaten - Ge euthanaseerd binnen 1 week na vertrek uit kliniek
6	<ul style="list-style-type: none"> - Enkel thv staartspieren DP 	<ul style="list-style-type: none"> - MMEP: voorbenen normaal, achterbenen verlengde LT en kleine A 	<ul style="list-style-type: none"> - Aangeraden: vitamine B1, lichte beweging 	<ul style="list-style-type: none"> - Niet gehospitaliseerd - Afgelopen jaar kweekmerrie: veulent over 1 mnd - Spieratrofie veel verbeterd - Nog steeds scheve staart, kan staart opheffen - Nog altijd verlies v urine - Terugbezoek 1 mnd na veulenen (MEPP-evolutie)
7	<ul style="list-style-type: none"> - DP thv staartspieren en anus 	<ul style="list-style-type: none"> - MMEP: normaal - RX hoofd: verdachte sluiering thv bullae tympanica - CT-scan hoofd: normaal 	<ul style="list-style-type: none"> - Prednisolone - Manueel ledigen rectum - Olie in krachtvoer 	<ul style="list-style-type: none"> - Lichte verbetering na behandeling op kliniek - 4 dgn later gestorven - Autopsie: diagnose polyneuritis equi

EMG: elektromyografie; FP: fibrillatiepotentialen; PSW: positive sharp waves; DP: denervatiepotentialen; LT: latentietijd; A: amplitude; CF AS: complement fixerende antistoffen; DDSP: dorsal displacement of the soft pallatum

3. POSTMORTALE BEVINDINGEN BIJ ENKELE PAARDEN

3.1. GEVAL 1

3.1.1. PATHOLOGISCH ONDERZOEK

3.1.1.1 Macroscopische afwijkingen

Ter hoogte van het laryngeaal en het peritoneaal vet en rond de n. ischiadicus en de n. facialis bevonden zich multipale kleine gepigmenteerde nodules (gelijkend op melanomen).

De longen vertoonden alveolair emfyseem.

De milt was gezwollen en gestuwd.

Ter hoogte van het spijsverteringsstelsel waren verschillende letsels te vinden. In de maag werden kleine ulcera ter hoogte van de margo plicatus aangetroffen. Het duodenum en het proximale deel van het jejunum vertoonden een hemorrhagische mucosa. Het rectum was hypotonisch en had craniaal van het bekken een sterk gestuwde mucosa.

De blaas had een dikke wand met gestuwde bloedvaten en een hemorrhagisch-necrotische mucosa en was matig gevuld met een korrelige tot pasteuze beige inhoud.

Op het niveau van enerzijds de eerste en de tweede sacrale wervel en anderzijds de vierde sacraalwervel vertoonde het ruggenmerg respectievelijk ventraal en dorsaal een bloeding in de dura mater. Er waren verklevingen aanwezig tussen de cauda equina, de dura mater en het periost van de sacraalwervels. Enkele zenuwen van de cauda equina en de linker n. ischiadicus waren duidelijk verdikt.

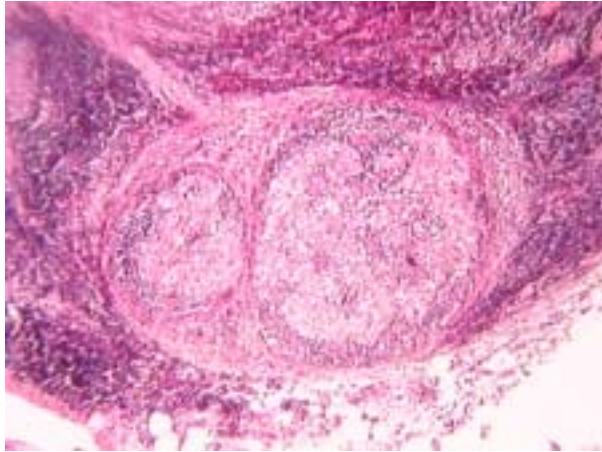
Het paard vertoonde geen zichtbare spieratrofie.

3.1.1.2 Microscopische afwijkingen

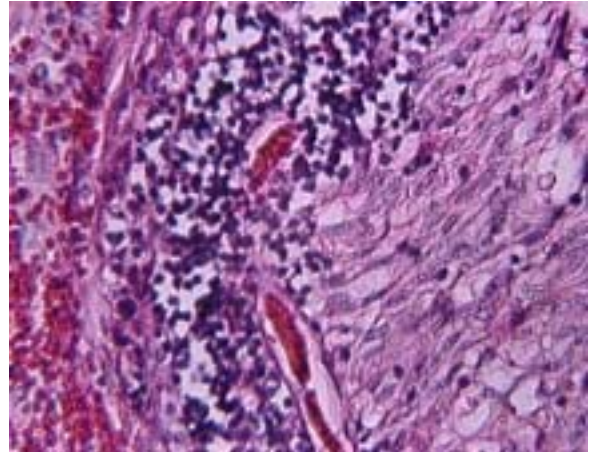
De rechter n. facialis vertoonde op dwarse doorsnede een milde infiltratie van lymfocyten. In het perineuraal vet waren verschillende haardjes van gepigmenteerde melanocyten aanwezig (de cellen zijn goed gedifferentieerd en vertonen geen mitosen en infiltratieve groei: pigment hamartoma). Op longitudinale doorsnede was er een focale bloeding met infiltratie van lymfocyten en enkele macrofagen aanwezig. De meeste axonen hadden een normaal uitzicht; een enkel axon was gezwollen.

De linker n. ischiadicus vertoonde een uitgebreide bloeding in het epineurium. In het perineurium waren meerdere goed gedifferentieerde, gepigmenteerde melanocyten en een milde perivasculaire infiltratie van lymfocyten aanwezig. Meerdere axonen waren gezwollen.

Ter hoogte van het sacraal ruggenmerg waren er rond de extradurale zenuwen uitgebreide bloedingen aanwezig met massale infiltratie van lymfocyten, neutrofielen, eosinofielen, histiocyten en enkele reuzencellen. Het lymfocytair infiltraat had zich uitgebreid tot in het epineurium van de extradurale en intradurale zenuwen, alsook in de ganglia. Er was neurofagie en meerdere axonen waren gezwollen en vertoonden degeneratie. Het canalis centralis leek gedilateerd.



FIGUUR 15: Bloedingen en ontstekingsinfiltraat ter hoogte van extradurale zenuw (K. Chiers, pathologie)



FIGUUR 16: Detailopname figuur 15 (K. Chiers, pathologie)

3.1.1.3 Immunohistochemie

De CD3-kleuring toonde aan dat de lymfocyttaire ontstekingsreactie voor een groot deel bestond uit T-lymfocyten.

Met de CD79-kleuring konden geen B-cellen worden aangetoond.

De peroxidase-kleuring toonde de aanwezigheid van granulocyten aan.

De Herpes- en de Adeno-kleuring worden bij het virologisch onderzoek (10.1.5.2.) besproken.

3.1.2. VIROLOGISCH ONDERZOEK

Een deel van de aangetaste cauda equina werd opgestuurd om te testen op de aanwezigheid van EHV-1, EHV-4 en adenovirus. Er werd geen viraal DNA gevonden en er konden geen virussen worden geïsoleerd.

De Adeno-kleuring was negatief.

De Herpes-kleuring was positief, maar men moet zeer voorzichtig zijn met het trekken van conclusies hieruit. Het is namelijk mogelijk dat dit een vals-positieve reactie betreft, aangezien er nogal veel achtergrondkleuring aanwezig was.

3.2. GEVAL 7

3.2.1. PATHOLOGISCH ONDERZOEK

3.2.1.1 Macroscopische afwijkingen

Het paard was mager en vertoonde ter hoogte van de rechter tarsus een kale plek.

De spieren hadden een gestuwd uitzicht.

Ter hoogte van de larynx en de trachea was er spumeus vocht waar te nemen en de longen vertoonden compressie-atelectase en randemfyseem.

Op de hartkleppen was een fibrotische verdikking aanwezig.

De lever vertoonde kapselfibrose.

De cauda equina vertoonde stuwing en oedeem.

3.2.1.2 Microscopische afwijkingen

De hersenslam en de grote en kleine hersenen vertoonden geen duidelijke afwijkingen. Ter hoogte van de plexus choroïdeus waren cholesterolkristallen aanwezig.

Ter hoogte van het sacraal ruggenmerg was een zeer uitgebreide neuritis aanwezig. Deze neuritis was gekenmerkt door een infiltratie van voornamelijk lymfocyten, maar ook van enkele granulocyten, zowel neutrofielen als eosinofielen. Het ruggenmerg zelf vertoonde geen duidelijk ontstekingsinfiltraat, echter wel de zenuwen die eruit ontspruiten, als ook de ruggenmergvliezen.

3.2.1.3 Immunohistochemie

De CD3-kleuring toonde een duidelijke populatie van T-lymfocyten aan.

De CD79-kleuring toonde aan dat er enkele B-lymfocyten aanwezig waren.

Er is bij dit paard geen virologisch onderzoek gedaan zoals bij het vorige paard.

4. EINDCONCLUSIES

De afgelopen twee jaar werden slechts zeven gevallen, verdacht van polyneuritis equi, op de Dienst Inwendige Ziekten aangeboden. Dit duidt erop dat het geen frequent voorkomende pathologie is.

De twee paarden (geval 1 en 7) waarop postmortaal onderzoek gebeurde, vertoonden de pathognomonische letsels van polyneuritis equi, namelijk een granulomateuze ontstekingsreactie ter hoogte van de cauda equina. Enkel bij deze paarden kon de diagnose “polyneuritis equi” bevestigd worden. Bij sommige andere gevallen gaat de waarschijnlijkheidsdiagnose eerder de kant uit van trauma (geval 6) of van EHV-1 myeloencefalopathie (geval 2).

Drie van de zeven gevallen werden geëuthanaseerd en slechts één van de overlevende paarden kent een perfect herstel. Hieruit blijkt de slechte prognose van de aandoening. Afhankelijk van de resterende symptomen na verloop van tijd (bijvoorbeeld enkel staartparalyse, normale blaaslediging) kan de toestand leefbaar zijn. Bovendien is de integriteit van de motorische zenuwbanen naar de achterbenen van primordiaal belang voor een eventueel latere sportcarrière.

In analogie met de literatuur blijkt bij ons beperkt aantal gevallen dat er geen leeftijds- en/of geslachtspredispositie bestaat.

Bij deze case-reports valt, eveneens in analogie met de literatuur, voornamelijk het belang van de EHV-1 myeloencefalitis op in de differentiaaldiagnose en in de pathogenese van polyneuritis equi. Bij geval 1 waren, zonder dat het paard in die tijd gevaccineerd was geweest, in het begin van de ziekte al duidelijk verhoogde acute fase antistoffentiters tegen EHV-1 en 4 aanwezig. Dit wijst er op dat het paard, net voordat het ziek werd, zeker in contact is geweest met Herpesvirus. Naar alle waarschijnlijk heeft de infectie het auto-immuunproces zodanig getriggerd dat het oncontroleerbaar werd en er een postinfectieuze neuritis is ontstaan. Bij geval 2 werden pas twee weken nadat het paard werd aangeboden verhoogde antistoffentiters tegen EHV-1 en 4 aangetoond. In dit geval zou de zenuwuitval eerder het gevolg zijn van de vasculitis, veroorzaakt door de EHV-1 infectie. De snelle verbetering bij dit geval wijst eveneens in deze richting. Bij geval 4 en 5 is er slechts op één bloedstaal onderzoek gedaan naar de aanwezigheid van antistoffen tegen EHV-1 en 4. Bij beide is er een verhoging van de antistoffentiter aanwezig, maar men kan hieruit enkel concluderen dat het paard in contact is geweest met het Herpesvirus. In hoeverre dit een invloed heeft gehad op het ontstaan van de ziekte bij deze twee paarden is onduidelijk.

De immunohistochemische onderzoeken die werden uitgevoerd op de cauda equina van de twee postmortaal onderzochte paarden toonden een proliferatie van T-lymfocyten aan. Immunohistochemisch onderzoek werd nooit eerder beschreven bij paarden met polyneuritis equi.

Bij de mens wordt de laatste jaren steeds vaker onderzoek gedaan naar de ontstekingsinfiltraten in de zenuwweefsels bij het Guillain-Barré syndroom. Er werd in praktisch alle gevallen (20/22) een endo- en epineurale infiltratie van o.a. CD3+ T-cellen gevonden.⁴⁴ Hierbij wordt een rol van de T-cellen in de pathogenese van de aandoening gesuggereerd.⁴ Ook bij EAN bij labodieren wordt aangenomen dat de T-cellen een belangrijke rol spelen in de pathogenese.²⁰ Zowel bij het paard als bij de mens is nog verder onderzoek noodzakelijk om op basis van deze immunohistochemie de pathogenese van deze aandoeningen verder uit te diepen. Een eventuele diagnostische waarde van deze techniek moet eveneens nog verder bestudeerd worden.

LITERATUURLIJST

1. Amman K. (1936). Ueber Neuritis caudae equinae. *Tierärztliche Rundschau* 42, 281-285.
2. Andrews F. M., Fenner W. R. (1987). Indication and use of electrodiagnostic aids in neurologic disease. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 3, 293-321.
3. Biewenga W. J., Van Oosterom R. A. A. (2000). Nieren en urinewegen. In: Anamnese en lichamelijk onderzoek bij gezelschapsdieren. Rijnberk A., De Vries H. W., zesde editie 2000, Bohn Stafleu Van Loghum, p.130.
4. Bosboom V. M., Van den Berg L. H., De Boer L., Van Son M. J., Veldman H., Franssen H., Logtenberg T., Wokke J. H. (1999). The diagnostic value of sural nerve T cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* 4, 837-845.
5. Blythe L. L., Engel H. N. (1999). Neuroanatomy and neurological examination. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 15, 71-78.
6. Burvenich C. (1998). Deel 5 Fysiologie van de nier en de afvoerwegen. *Cursus: Fysiologie van de huisdieren*. p. 62.
7. McClure J. J. (2000). Equine autoimmunity. *Veterinary Clinics of North America: Equine Practice* 16, 153-164.
8. Cummings J. F., de Lahunta A., Timoney J. F. (1979). Neuritis of the cauda equina, a chronic idiopathic polyradiculoneuritis in the horse. *Acta Neuropathologica* 46, 17-24.
9. Dahme E., Deutschländer N. (1976). Die Neuritis der Cauda equina beim Pferd im Elektronenmikroskopischen Bild. *Zentralblatt für Veterinärmedizin* 23, 502-519.
10. Deprez P., Picavet M. T., Sustronck B., Muylle E., Thoonen H., Hoorens J. (1991). Twee gevallen van cauda equina neuritis bij het paard. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 60, 212-215.
11. Edington N., Wright J. A., Patel J. R., Edwards G. B., Griffiths L. (1984). Equine adenovirus 1 isolated from cauda equina neuritis. *Research in Veterinary Science* 37, 252-254.
12. Eisenmenger E. (1960). Granulomatöse Neuritis interstitialis am linken Plexus sacralis eines Hengstes. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift* 47, 514-524.
13. Feltkamp T. E. W., Aarden L. A., Lucas C. J., Verweij C. L., de Vries R. R. P. (1999). Genetic risk factors for autoimmune diseases. *Immunology Today* 20, 10-12.
14. Fordyce P. S., Edington N., Bridges G. C., Wright J. A., Edwards G. B. (1987). Use of an ELISA in the differential diagnosis of cauda equina neuritis and other equine neuropathies. *Equine Veterinary Journal* 19, 55-59.

15. Frankhauser R., Gerber H., Cravero G. C., Straub R. (1975). Klinik und Pathologie der Neuritis caudae equinae (NCE) des Pferdes. Schweizer Archiv für Tierheilkunde 117, 675-699.
16. Greenwood A. G., Barker J., McLeish I. (1973). Neuritis of the cauda equina in a horse. Equine Veterinary Journal 5, 111-115.
17. Hayes T. E. (1987). Examination of cerebrospinal fluid in the horse. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice 3, 283-291.
18. Held J. P., Vanhooser S., Prater P., Blackford J. T. (1989). Impotence in a stallion with neuritis cauda equina: a case report. Equine Veterinary Science 9, 67-68.
19. Holt P. E., Mair T. S. (1990). Ten cases of bladder paralysis associated with sabulous urolithiasis in horses. The Veterinary Record 127, 108-110.
20. Hughes R. A. C., Kadlubowski M., Gray I. A., Leibowitz S. (1981). Immune responses in experimental allergic neuritis. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry 44, 565-569.
21. Johnson J. S., Hibler C. P., Tillotson K. M., Mason G. L. (2001). Radiculomyelitis due to *Halicephalobus gingivalis* in a horse. Veterinary Pathology 38, 559-561.
22. Kadlubowski M., Hughes R. A. C. (1979). Identification of the neuritogen for experimental allergic neuritis. Nature 277, 140-141.
23. Kadlubowski M., Ingram P. L. (1981). Circulating antibodies to the neurogenic myelin protein, P2, in neuritis of the cauda equina of the horse. Nature 293, 299-300.
24. Kadlubowski M., Hughes R. A. C., Gregson N. A. (1984). Spontaneous and experimental neuritis and the distribution of the myelin protein P2 in the nervous system. Journal of Neurochemistry 42, 123-129.
25. Knottenbelt D. C., Pascoe R. R. (1999). Diseases and disorders of the horse, Mosby.
26. Lampert P. W. (1969). Mechanism of demyelination in experimental allergic neuritis: Electron microscopic studies. Laboratory Investigation 20, 127-138.
27. Mair T. S. (1990). Neuritis of the cauda equina in the horse. Veterinary Annual 30, 190-195.
28. Manning J. P., Gosser H. S. (1973). Neuritis of the cauda equina in horses. Veterinary Medicine Small Animal Clinician 68, 1162-1165.
29. Mayhew I. G. (1989). Large Animal Neurology, Lea and Febiger, Philadelphia.
30. Mayhew I. G. (1992). Cauda equina syndromes in the horse. Veterinary Annual 32, 209-219.

31. Milne F. J., Carbonell P. L. (1970). Neuritis of the cauda equina of horses: a case report. *Equine Veterinary Journal* 2, 179-182.
32. Nollet H., Vanschandevijl K., Lefere L., Verschooten F., Van Ham L., Ducatelle R., Vanderstraeten G., Deprez P. (2002). Een nieuwe neurologische onderzoekstechniek bij het paard: transcraniale magnetische stimulatie. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 71, 256-267.
33. Pallaske G. (1966). Zur Pathologie der chronischen Neuritis der Cauda equina. *Deutsche Tierärztliche Wochenschrift* 73, 415-419.
34. Pensaert M., Razernij. *Cursus: Virale infecties bij huisdieren*. p. H17.
35. Pitel P. H. *et al.* (2002). Detection of *Sarcocystis neurona* antibodies in French horses with neurological signs. *International Journal for Parasitology* 32, 481-485.
36. Radostits M. O., Gay C. C., Blood D. C., Hinchcliff K. W. (2000). Cryptococcosis. In: *Veterinary Medicine*, 9th edition, Saunders, p. 1282.
37. Radostits M. O., Gay C. C., Blood D. C., Hinchcliff K. W. (2000). Dourine. In: *Veterinary Medicine*, 9th edition, Saunders, p. 1336-1337.
38. Ristori G., Buttinelli C., Pozilli C., Fieschi C., Salvetti M. (1999). Microbe exposure, innate immunity and autoimmunity. *Immunology Today* 20, 54.
39. Rooney J. R. (1979). Cauda equina neuritis. *Modern Veterinary Practice* 60, 228-230.
40. Rostami A. M. (1993). Pathogenesis of immune-mediated neuropathies. *Pediatric Research* 33, S90-S94.
41. Rousseaux C. G., Fitcher K. G., Clark E. G., Naylor J. M. (1984). Cauda equina neuritis: a chronic idiopathic polyneuritis in two horses. *Canadian Veterinary Journal* 25, 214-218.
42. Scarrat W. K., Jortner B. S. (1985). Neuritis of the cauda equina in a yearling filly. *Compend Contin Ed Pract Vet* 7, S197-S202.
43. Schiffenbauer J., Soos J., Johnson H. (1998). The possible role of bacterial superantigens in the pathogenesis of autoimmune disorders. *Immunology Today* 19, 117-120.
44. Schmidt B., Toyka K. V., Kiefer R., Full J., Hartung H. P., Pollard J. (1996). Inflammatory infiltrates in sural nerve biopsies in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating neuropathie. *Muscle nerve* 4, 474-487.
45. Simoens P., Lauwers H. (1999). Het zenuwstelsel, neurologie. *Cursus: Beschrijvende en vergelijkende anatomie van de huiszoogdieren*. p. CSZ 2; PZS 1; PZS 15-21.
46. Simoens P. (1998). Craniale zenuwen. *Cursus: Anatomie van het hoofd*. p. PZS 1-17.
47. Sjölte I. P. (1944). Polyneuritis equi. *Maanedsskr Dyrlaeger* 56, 357.

48. Sloet van Oldruitenborgh-Oosterbaan M. M., Binkhorst G. J. (1984). Neurologische afwijkingen ten gevolge van Equine Herpesvirus type 1 en neuritis caudae equinae bij het paard. Tijdschrift Diergeneeskunde 109, 1027-1035.
49. Smith M. O. (2002). Localization and differentiation of neurologic disease. In: Large Animal Internal Medicine, Smith B. P., 3th edition, Mosby, p. 123-151.
50. Smith M. O. (2002). Diseases of the nervous system. In: Large Animal Internal Medicine, Smith B. P., 3th edition, Mosby, p. 873-1018.
51. Stewart R. H., Griffiths J. P. (1987). Medical management of spinal cord disease. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice 3, 429-435.
52. Stünzi H., Pohlenz J. (1974). Zur Pathologie der Neuritis caudae equinae beim Pferd. Schweizer Archiv für Tierheilkunde 116, 533-541.
53. Van Ham L. (2000). Neurologische aandoeningen van de hersenen en de craniale zenuwen. Cursus: Klinische neurologie bij hond en kat. p. 2;20-22.
54. Vatisstas N., Mayhew J. (1995). Differential diagnosis of polyneuritis equi. In Practice 17, 27-29.
55. Vercruyse J. (1992). Paard: Strongyliden. Cursus: Parasitaire ziekten bij huisdieren. p. 15-33.
56. Westall F. C., Root-Bernstein R. (1986). Cause and prevention of postinfectious and postvaccinal neuropathies in light of a new theory of autoimmunity. The Lancet 2, 251-252.
57. Wisniewski H. M. (1977). Immunopathology of demyelination in autoimmune diseases and virus infections. British Medical Bulletin 33, 54-59.
58. Wright J. A., Fordyce P., Edington N. (1987). Neuritis of the cauda equina in the horse. Journal of Comparative Pathology 97, 667-675.
59. Yvorchuk-St. Jean K. (1987). Neuritis of the cauda equina. Veterinary Clinics of North America: Equine Practice 3, 421-427.