

319. beretning fra forsøgslaboratoriet.

Udgivet af Statens Husdyrbrugsudvalg.

**Undersøgelser over nysesygge
og dens årsager**

Atrophic Rhinitis in Pigs

Af

Jørgen Ludvigsen



KØBENHAVN

1960

STATENS HUSDYRBRUGSFORSØG

Statens Husdyrbrugsudvalg

Forstander *Johs. Petersen-Dalum*, Hjallese, formand,
gårdejer *S. Grue-Sørensen*, Hjerm,
(valgte af De samvirkende danske Landboforeninger),
konsulent *Henning Rasmussen*, Aarhus,
parcellist *Alfred Richardt*, Ll. Torøje, Fakse,
(valgte af De samvirkende danske Husmandsforeninger),
forstander *L. Lauridsen*, Gråsten, næstformand,
(valgt af Det kongelige danske Landhusholdningsselskab),
gårdejer *Verner Andersen*, Gundsøllille, Roskilde,
(valgt af Landsudvalget for Svineavlens Ledelse),
gårdejer *N. L. Hesselund Jensen*, Malling,
(valgt af Landsudvalget for Fjerkræavl),
gårdejer *J. Gylling Holm*, Tranebjerg, Samsø,
(valgt af De samvirkende Kvægavlsforeninger med kunstig sædoverføring).
Udvalgets sekretær: kontorchef, landbrugskandidat *H. Ærsøe*.

Landøkonomisk Forsøgslaboratorium

Dyrefysiologisk afdeling

Forstander: professor *P. E. Jakobsen*.
Forsøgsleder: cand. polyt. *I. G. Hansen*,
— lic. agro. *Grete Thorbek*.

Husdyrbrugsafdelingerne

Forsøg med kvæg:

Forstander: professor *L. Hansen Larsen*.
Forsøgsleder: landbrugskandidat *K. Hansen*,
— landbrugskandidat *Johs. Brolund Larsen*,
— landbrugskandidat *E. O. Nielsen*,
— landbrugskandidat *Preben E. Andersen*.
— landbrugskandidat *H. Ejlersen Hansen*.

Forsøg med svin, heste og pelsdyr:

Forstander: professor, dr. *Hj. Clausen*.
Forsøgsleder: landbrugskandidat *Fr. Haagen Petersen*,
— landbrugskandidat *N. J. Højgaard Olsen*,
— landbrugskandidat *R. Nørtoft Thomsen*,
— lic. agro. *A. Madsen*.
— landbrugskandidat *Per Jonsson*.

Forsøg med fjerkræ:

Forsøgsleder: lektor, landbrugskandidat *J. Bælum*.

Avlsbiologiske forsøg:

Forsøgsleder: lektor, dr. agro. *J. Nielsen*.

Kemisk afdeling

Forstander: cand. polyt. *J. E. Winther*.
Afdelingsleder: ingeniør *H. C. Beck*,
— mejeribrugskandidat *K. Steen*.

Kontor og sekretariat

Kontorchef: landbrugskandidat *H. Ærsøe*.
Fuldmægtig: landbrugskandidat *H. Bundgaard*.
Bogholder: *Sv. Vind-Hansen*.

Udvalgets, forsøgslaboratoriets og afdelingernes adresse er:
Rolighedsvej 25, København V.
Tlf. Luna 1100 (omst.)

319. beretning fra forsøgslaboratoriet

Udgivet af Statens Husdyrbrugsudvalg

Undersøgelser over nysesyge og dens årsager

Atrophic Rhinitis in Pigs

Af

Jørgen Ludvigsen

Dyrlæge

Dyrefysiologisk afdeling



I kommission hos Landhusholdningsselskabets forlag,

Rolighedsvej 26, København V.

Trykt i Frederiksberg Bogtrykkeri.

1960

INDHOLDSFORTEGNELSE

Indledning	3
Teorier om årsager til nysesygge	4
Infektionsteori	4
Ernæringsforstyrrelser og milieu	5
Arvelig disposition	6
Komplikationer ved nysesygge	6
Egne undersøgelser	7
Problemstilling	7
Metodik	8
Forsøgsdyr og behandling	8
Forsøgsteknik	9
Resultater	10
Forsøg nr. 1	10
Forsøg nr. 2	10
Forsøg nr. 3	11
Forsøg nr. 4	12
Elektroforetiske undersøgelser af blodserum	13
Diskussion	15
Konklusion	21
Resumé	22
Atrophic Rhinitis in Pigs	23
Litteratur	34
Mikrofotografier	ved 22

Indledning.

Nysesyge (dystrofisk eller atrofisk rhinitis) hos svin er i sin kronisk veludviklede form karakteriseret ved destruktion eller svind af de bruskelede og benede dele (conchae) i næsehulen i forbindelse med en forkortelse og krumning af næse- og trynepartiet opad eller til en af siderne med eller uden symptomer på betændelse (rhinitis) i næsehulen.

Fra dette veludviklede kliniske billede findes alle overgangsformer til lettere tilfælde, hvor der kun ses en lettere asymmetri af de to næsehuler som følge af skævhed i næseskillevæggen (septum nasi) med svage forandringer i conchae uden ydre deformitet af næsepartiet, *Bendixen* (1958).

Nysesygen er gammelkendt og formentlig første gang beskrevet i Tyskland af *Franque* (1830), som kaldte lidelsen for Schnüffelkrankheit (snøvlesyge). *Schneider* (1878) har givet en udførlig og detaljeret beskrivelse af de kliniske symptomer, et billede, der i det store og hele modsvarer de kliniske billeder, man i dag ser ved de alvorligste tilfælde af nysesyge. I Danmark er nysesygen udførligt beskrevet af *C. O. Jensen* (1916 og 1933). Ganske vist havde *B. Bang* observeret sygdommen i 1880'erne og nævnt den i sine forelæsninger, men det var først efter indførelsen af den veterinære kødkontrol på slagterierne, at mulighederne for en mere systematisk undersøgelse af nysesygens udbredelse tilvejebragtes.

C. O. Jensen angiver således, at ca. 0,7 % af omkring 8000 slagterisvin havde så udprægede deformiteter af næsepartiet, at sygdommen straks kunne erkendes. Ved en videreførelse af undersøgelserne efter den rutinemæssige flækning af svinehovederne på slagterierne fandtes anomalier i et sådant omfang, at man måtte regne med, at mellem 5 og 10 % af slagterisvinene havde symptomer på snøvlesyge.

Senere er nysesygen beskrevet i amerikansk, engelsk, canadisk, russisk, italiensk, norsk, fransk, svensk og igen i dansk litteratur af *Bendixen*, som i 1958 har publiceret en opgørelse over næseforandringerne hos 3571 svin i årene 1954–1957. Næsehulerne er bedømt makroskopisk efter slagtingen og rubriceret i 5 grupper. Gruppe 0 karakteriserer de hoveder, der er helt normale, hvor hovedvægten lægges på, at de to næsehuler er ganske symmetriske og conchae normalt udviklede. Gruppen mærket ? angiver lettere asymmetri af de to næsehuler uden eller kun med ubetydelige forandringer i conchae. Grupperne mærket †, †† og ††† angiver stigende grader af forandringer. Nogle af grisene i gruppe †† og så godt som alle grise i gruppe ††† havde erkendelige ydre deformiteter af næsepartiet. Det bemærkelsesværdige resultat af denne undersøgelse er, at kun 31,9 % af de undersøgte hoveder anatomisk kan karakteriseret som fuldstændig normale, mens 28,4 % findes i gruppen ?, 28,6 % i †, 8,3 % i †† og 2,8 % i gruppen †††.

Ved en nogenlunde tilsvarende undersøgelse i Sverige fandt *Björklund* (1958), at 31 % af svinene fra to avlsforsøgsstationer havde nysesyggeforandringer, samt at 17 % af avlscentrene for Svensk Landrace og 18 % af avlscentrene for Yorkshire i perioden 1953–1958 var angrebet af nysesygge.

Kliniske symptomer.

Nysesygen begynder som regel med sporadisk nysen, når grisene er 14 dage til 6 uger gamle. De angrebne grise gnider ofte trynen mod træværk og gulvbelægning. Intensiteten i udbruddenes karakter varierer ofte stærkt fra besætning til besætning. Ved alvorligere angreb optræder den synlige skævhed af næsepartiet allerede ved 5–12 ugers alderen. Der er sjældent symptomer på betændelse i næsehulen, men omkring 3–4 mdr. alderen ses tit blødninger i tilslutning til nyseanfaldene. Blødningerne optræder med stigende hyppighed som regel i tilslutning til langvarige nyseanfald formentlig som følge af den progredierende destruktion af conchae. I langt de fleste tilfælde sker der kun en begrænset deformation, og almentilstanden er ved mildere udbrud som regel uanfægtet og tilvæksten upåvirket, men ved alvorligere angreb indtræder en væksthæmning, *Kristjansson og Gwatkin* (1955), *Shumann og Earl* (1956), *Bendixen* (1958) og *Björklund* (1958), hvilket naturligvis medfører, at de syge dyr er uøkonomiske og ofte må slagtes, før normal slagterivægt er nået.

Efter mange forfatteres mening er det kun pattegrise, der angribes af nysesygge. Som følge af manglende sammenhæng mellem kliniske symptomer og næseforandringer er *Böttcher* (1941) og *Björklund* (1958) imidlertid af den opfattelse, at svin kan udvikle de for nysesygge karakteristiske læsioner på hvilket som helst tidspunkt i levetiden, hvis de i forvejen er prædisponerede. En observation, der taler for dette synspunkt, er, at nysesygge hos gylte og søer ofte først opdages i besætningen første gang, der optræder blødninger fra næsen.

Teorier om årsager til nysesygge.

Infektionsteori.

Mange forfattere mener, at nysesygen primært er af smitsom karakter, *Jensen* (1933), *Thunberg og Carlstrøm* (1940), *Phillips, Longfield og Miltimore* (1948), *Jones* (1947) og *Brænd og Flatla* (1954). *Connel* (1945) og *Phillips* (1946) har fra Canada beskrevet en særlig form for tryneforandringer, „bull-nose“, der tilsyneladende ikke ligner de almindelige former for nysesygge, men som er af smitsom karakter.

Meget omfattende bakteriologiske undersøgelser af næsehulen hos typiske nysesygegrise har imidlertid kun givet sparsomme oplysninger om et muligt specifikt smitstof. *Björklund* (1958) giver en udmærket oversigt over den bakteriologiske side af problemet, hvilke bakteriestammer der findes

i næsehulen og resultaterne af transmissionsforsøg med intranasale podninger. Sammenfattende kan det siges, at selv om nysesygen i visse tilfælde eller under anvendelse af en særlig teknik kan fremkaldes eksperimentelt, udtaler de fleste forfattere sig i det store og hele ret vagt om infektionsteorien. Den vending bruges ofte, at selv om nysesyge fortrinsvis kan fremkaldes eksperimentelt med én eller måske flere bakteriestammer, f.eks. past. multicoda, drages den konklusion, at denne mikroorganisme kan fremkalde nysesygesymptomer uden dog at være årsagen til nysesyge. Infektionsteorien støttes af *Brion, Fontaine og Labie* (1957), som mener, at mikroorganismer af *Rickettsia*-typen spiller en stor rolle, da der er påvist antistoffer i blodet hos nysesyge-ramte søer. Forfatterne er af den opfattelse, at hvis der er tale om, at sygdommen er medfødt, må den være overført fra et inficeret moderdyr til fostrene. *Johnson, Bone og Oldfield* (1955) mener, at alene praktiske foranstaltninger viser, at en overførsel af et muligt smitstof i fosterstadiet eller kort efter fødslen fra moderdyr til afkom er utænkelig. I denne forbindelse er det af særlig interesse, at *Switzer* (1956) eksperimentelt har fremkaldt alvorlig rhinitis med atrofi af conchae efter infusion af eddikesyre i næsehulen.

Ernæringsforstyrrelser og milieu.

Kilchsperger (1956) tilskriver et dårligt balanceret foder en overvejende betydning som årsag til sygdommen. *Bendixen* (1957) er af den opfattelse, at nysesygen skyldes mangel på A- og D-vitamin, og at den primært kan bekæmpes med en tilstrækkelig ernæring. Infektion med pneumonivirus, pasteurilla og streptokokker, som kan svække dyrene yderligere, må opfattes som sekundærinfektioner, der vil præge det kliniske billede i de angrebne besætninger. *Bendixen* taler senere (1958) om den »ikke infektionsprægede form for »nysesyge«, der peger i retning af, at fejlnæring er den vigtigste årsagsfaktor ved lidelsens udvikling. Brist på fedtopløselige vitaminer, specielt A- og D-vitamin, er af meget udbredt aktualitet i dansk svinefodring, specielt i den lange vinterperiode.«

Brion, Fontaine og Labie (1957) vil forklare væksthæmningen ved alvorligere tilfælde af nysesyge ud fra en mangel på A-vitamin, idet de mener, at leveren som følge af en beskadigelse ikke kan danne depotreserver af A-vitamin. *Björklund* (1958) har undersøgt A-vitaminkoncentrationen i leveren fra 88 pattegrise med nysesyge. I 85 % af tilfældene fandtes over 1000 i.e.A pr. 100 g levervæv og bortset fra to tilfælde, hvor der intet A-vitamin fandtes i leveren, var resten placeret mellem 200–1000 i.e.A, hvilket efter forfatterens mening ikke støtter teorien om en A-vitaminmangel som primær årsag til nysesyge.

Staldklimaets betydning for nysesygens pathogenese findes kun i form af spredte meddelelser. Det er en udbredt opfattelse, at nysesygen særlig optræder i dårligt ventilerede stalde med høj luftfugtighed. *Björklund* (1958) meddeler således, at en gennemgribende forbedring af staldforholdene her-

under staldklimaet på 2 avlsforsøgsstationer i Sverige medførte en betydelig reduktion i antallet af nysesyegetilfælde, hvorfor forfatteren tillægger luftfugtigheden og den almindelige hygiejniske standard stor betydning.

Arvelig disposition.

Arvelige faktorer i nysesygens pathogenese ventileredes allerede af *Franque* (1830) og påpegedes igen af *Schneider* (1878) som tillagde en mangelfuld udvikling af conchae stor betydning, mens symptomerne på rhinitis er sekundære. *Jensen* (1916) støttede denne antagelse, men ændrede dog senere opfattelse og lagde hovedvægten på infektionen, *Jensen* (1933). *Krage* (1934, 1937) mener, at den altovervejende faktor er en medfødt disposition, idet det gennem krydsningsavl samtidig med udelukkelse af nysesygedisponerede dyr fra avlen lykkedes at udrydde nysesygen i flere besætninger. Arvelige faktorer understreges også af *Koch, Jöchle og Kalb* (1958) uden at forfatterne dog nærmere definerer, hvori den arvelige disposition består. *Björklund* (1958) fandt, at 31,3 % af de nysesygeramte grise i afkommet fra 25 søer fandtes i afkommet efter 2 søer, der var helsøskende. Samme forfatter har endvidere påvist, at grise med svage nysesygeforandringer havde en højere daglig tilvækst 703 g mod 672 g hos normale grise. Ud fra dette, at nysesyge tilsyneladende har tendens til ophobning i afkommet efter bestemte søer, samt at grise med lettere angreb af nysesyge kan udvise en højere daglig tilvækst, tillægger *Björklund* en medfødt disposition en vis betydning og mener, at nysesygen må tilskrives en overanstrengelse af de metaboliske processer, der særlig rammer de bruske og benede vævstrukturer i trynepartiet med hyper- og metaplastiske processer i epitheliet, fibrose og tendens til degenerative forandringer i karvæggene. *Björklund* tillægger endvidere forstyrrelser i adaptationsmekanismen en vis betydning, og »*væksthæmningen i svære tilfælde tilskrives metaboliske forstyrrelser svarende til udmattelsesstadiet i stress-syndromet. Er denne tilstand først indtrådt, kan den ikke kompenseres ved en foderændring eller ved nogen kendt hormonal behandling.*«

Komplikationer ved nysesyge.

Nysesygebilledet er ofte kompliceret med lidelser i andre organer. Den hyppigste komplikation er betændelsesagtige processer i brysthulens organer først og fremmest i lungerne, hvilket har givet anledning til diskussioner om en årsagsmæssig sammenhæng mellem nysesyge og lungebetændelse. *Radtke* (1938) mener således, at nysesyge og lungebetændelse skyldes samme infektiøse agens, idet der ved nysesyge altid findes forandringer i lungerne fremkaldt af samme bakteriestammer som forandringerne i næsehulen. Lungekomplikationer kan imidlertid ikke opfattes som et særligt karakteristikum for nysesyge, *Kernkamp* (1952). *Bendixen* (1958) fandt varierende grader af betændelse i lunger, lungehinder og hjertesæk stigende fra 14,5 % i den gruppe grise, hvis næsehuler kunne karakteriseres som

anatomisk normale, til 35,4 % i gruppen med de alvorligste nysesyggeforandringer. Lungebetændelsen beskrives at være af typen katarrhalsk virus-pneumoni, som kun i få tilfælde gav anledning til kliniske symptomer. Den manglende sammenhæng mellem lungebetændelse og nysesyge demonstreres overbevisende af det forhold, at den svenske helsekontrol med svinebesætninger har medført en markant reduktion af lungebetændelser i de kontrolerede besætninger uden tilsvarende reduktion af nysesyggefrekvensen. En undersøgelse af 1467 grise viste således, at 27 % havde nysesyge, 4 % lungesyge og 4 % nysesyge + lungesyge, *Björklund* (1958). Af andre komplikationer ved nysesyge er brysthinde- og hjertesækbetændelse fremhævet bl.a. af *Gendreau* (1948), diarrhoe af *Jones* (1947) og *Björklund* (1958), mellemørebetændelse (otitis media) af *Brænd og Flatla* (1954), ledbetændelse af *Phillips* (1946) og forandringer i knoglernes epifyselinier af *Björklund* (1958). Andedrætsbesværligheder med forpustethed (dyspnoe) ved moderat bevægelse og ophidselsestilstande er beskrevet af *Brænd og Flatla* (1954) og *Björklund* (1958). Ingen af disse komplikationer i enkelte organer kan dog betegnes som karakteristiske for nysesyge, hvorimod hypersekretion fra tårekirtlerne visende sig ved indtørret sort eller brunligt sekret ved den underste øjenvinkel og under nederste øjenlåg af nogle forfattere anses for et karakteristisk symptom på nysesyge, *Radtke* (1938) *Shuman, Andrews og Earl* (1956) og *Björklund* (1958).

En tilbagevendende og alvorlig økonomisk komplikation er en mere eller mindre udtalt væksthæmning. Væksthæmningen vil ofte være særlig udpræget, hvis nysesygen er kompliceret med betændelsesprocesser i andre organer, men også ved den ukomplicerede nysesyge kan der særlig i mere alvorlige tilfælde være betydelig væksthæmning, *Kristjansson og Gwatkin* (1955).

Egne undersøgelser.

Problemstilling.

I en tidligere publikation, *Ludvigsen* (1957c) har forfatteren fremsat den hypotese, at en række lidelser inden for det intensive husdyrbrug, som man på grund af et ret overfladisk kendskab til patogenesen har kaldt »konstitutionelle lidelser«, synes at få en mere rimelig forklaring, når disse lidelser ses på baggrund af forstyrrelser i organismens tilpasningssystem (adaptationsmekanismen).

For svinets vedkommende er disse synspunkter uddybet nærmere, *Ludvigsen*, (1957a, 1958b, 1959) ud fra problemet »muskeldeneration« (MD). De muskulære forandringer ved denne lidelse er efter forfatterens opfattelse den makroskopiske mest fremtrædende manifestation på en overdreven alarmreaktion, der må ses på baggrund af en svigten, eller om man vil, en nedsat mobiliseringsevne af organismens adaptive hormonsystemer. Den ret betydelige udbredelse af disse muskulære forandringer, som udtryk for en alarmreaktion, peger i retning af en mere generel svækkelse af Dansk

Landraces adaptationsmekanisme. Som en naturlig følge af denne problemstilling rejstes spørgsmålet om, i hvilket omfang en række lidelser og patologiske tilstande hos svin primært kunne skyldes forstyrrelser i adaptationsmekanismen. I denne forbindelse har interessen været rettet mod lidelser i organismens kontaktflader mod omgivelserne, først og fremmest lidelser i tarmkanalen og respirationsvejene. Til belysning af visse sider af problemet planlagdes en række forsøg med det formål at undersøge virkningen af en behandling, der tager sigte på en understøttelse af adaptationsmekanismen gennem en aktivering af organismens egen binyrebarkfunktion ved behandling med det binyrebarkstimulerende hormon A.C.T.H. og/eller ved substitutionsterapi med corticoider (hydrocortison, Actocortin) samt ved en kombination af de 2 foreliggende muligheder.

Forhåndsmeddelelse om den gunstige virkning af binyrebarkhormoner (Actocortin) og A.C.T.H. hos pattegrise lidende af ileitis terminalis med langvarige diarrhoe og dehydrering er publiceret, *Ludvigsen (1958c)*. Da respirationsvejene i lighed med tarmkanalen er en kontaktflade, som til stadighed udsættes for påvirkninger fra omgivelserne rejstes – ud fra de positive resultater ved behandlingen af den terminale ileitis – spørgsmålet om virkningen af en tilsvarende behandling på en af de mest udbredte respirationsvejlidelser hos vore svin, nysesygekomplekset.

Metodik.

Forsøgsdyr og behandling.

I den samlede undersøgelse indgik 17 grise, hvoraf de 15 havde typisk kroniske nysesygesymptomer med kraftig nysen og blødninger fra næsen samt tydelige deformiteter af trynepartiet. Behandling og testning af resultaterne er kun gennemført på 16 grise, idet en gris døde ved forsøgets begyndelse. Forsøgsdyrene er dels indkøbt og dels stillet til rådighed for formålet. Der er i alt udført 4 forsøg. Forsøgsdyrenes antal i de enkelte forsøg og behandlingen fremgår af tabel 1.

Tabel 1. Oversigt over forsøg og behandling.
(*Experimental animals and treatment*).

	Gris nr. (Pig nr.)	Behandling (Treatment)
Forsøg nr. 1 (Trial no. 1)	50 – 51 52 – 53 – 55	A.C.T.H.
Forsøg nr. 2 (Trial no. 2)	45 – 47	A.C.T.H.
Forsøg nr. 3 (Trial no. 3)	10 – 11 – 12 – 13 14 – 15 – 16 – 17	A.C.T.H. + corticoider
Forsøg nr. 4 (Trial no. 4)	7 – 8	A.C.T.H. + corticoider

Forsøgsteknik.

Behandlingsresultaterne er i alle 4 forsøg vurderet ud fra virkningen på nysesygesymptomerne først og fremmest nysen og blødningerne fra næsen. I forsøg 2 og 3 er behandlingsresultaterne testet ved en undersøgelse af næseslimhinden før og efter behandlingen, og i forsøg 1 og 3 er der foretaget elektroforetiske undersøgelser af blodserum.

Slimhinden i næsehulen. Næsehulen er beklædt med en slimhinde, som er en direkte fortsættelse af hudens epithel. Den forreste del af næsehulen (vestibulum nasi) er beklædt med et flerlaget pladeepithel, som på grænsen mellem vestibulum nasi og næsehulens pars respiratoria fortsætter først i et lavt cylinderformet fimreepithel og længere inde i næsehulen og på conchae i et 3–4 laget højt fimreepithel. På grænsen mellem epitelet og det underliggende væv (submucosa) findes en tydelig markeret basalmembran. I submucosa findes en mere eller mindre udbredt indlejring af kirtler (Bowmannske kirtler), som afsondrer et sekret, der til stadighed holder næseslimhinden passende fugtig, og som sammen med fimreepitelet medvirker til en absorption af fremmede bestanddele i indåndingsluften. Kirtelvævet, såvel som blodkarsystemet i næsehulen, er særlig veludviklet i conchae. I den bageste del af næsehulen fortsætter cylinderepithet i det egentlige lugteepithel i pars olfactoria, hvor epitelet igen er højere end i pars respiratoria.

Testen for slimhindereaktion er udført ved hjælp af følgende teknik.

Under universel narkose (Nembutal 15–20 mg pr. kg legemsvægt intravenøst) er der før og efter behandlingen udtaget biopsier til mikroskopi. Der er så vidt muligt taget flere biopsier fra samme gris for at få et rimeligt overblik over forandringernes karakter og udbredelse. For at tilvejebringe et antageligt biopsimateriale må det anvendte biopsiinstrument have en vis størrelse, hvilket imidlertid er en hindring for at indføre instrumentet i næsehulen på svin under 40–50 kg. Udbredte destruktions af conchae letter imidlertid indførelse af instrumentet. Dette har været tilfældet i den overvejende del af det foreliggende forsøgsmateriale, således at det har været muligt at udtage biopsier 5–8 cm inde i næsehulen både fra septum, de resterende dele af conchae og den laterale del af næsehulen. En anden hindring for en dybere indtrængen i næsehulen er skævheder i trynepartiet. Enkelte af forsøgsdyrene har haft så veludviklede deviationer af tryne-regionen, at det kun har været muligt at trænge få cm ind i næseulen. I disse tilfælde har det kun været muligt at udtage biopsier fra vestibulum nasi. Straks efter udtagningen er biopsimaterialet fixeret i formalin 4 %. Farvning: van Giesson og Hæmalun-Eosin.

Elektroforese. Undersøgelserne er som nævnt udført på grise med typiske nysesygeforandringer og af samme grund har de fleste af grisene vist forstyrrelser i almentilstanden i form af vekslende grader af hæmning i tilvæksten. Da en almindelig symptombeskrivelse af dette forhold ikke anses for tilstrækkelig til en nærmere definition af de mere generelle meta-

boliske forstyrrelser, er der hos en del af forsøgsdyrene foretaget undersøgelser af det elektroforetiske billede i blodserum ved fri elektroforese i Tiselius apparat med Svenssons skråspalte optik efter følgende princip. Blodserum dialyseres mod veronalstødpude pH 8,6 i 48 timer ved $+4^{\circ}\text{C}$ og fortyndes til en totalproteinkoncentration på 1,5 % svarende til $\Delta n = 270 \times 10^{-5}$. Efter 4 timers strømgennemgang (8mA) fotograferes den positive og den negative side ved en vinkel på 75° på skråspalten. Planimitreringen af de enkelte proteinfraktioner er udført efter 5 gange forstørrelse af den fotografiske plade. Resultaterne er middeltal af den positive og den negative side.

Resultater.

Forsøg 1.

I dette forsøg indgik, som det fremgår af tabel 1, ialt 5 grise. Grisene, der var kuldsøskende, er indkøbte ved en alder af ca. 8 uger og vejede ved ankomsten til laboratoriet 6,9 til 11,0 kg. Alle 5 dyr havde gennem flere uger haft diarrhoe og var primært mistænkt for at lide af terminal ileitis. Efter ankomsten til laboratoriet ophørte diarrhoeen imidlertid gradvis i løbet af en uges tid uden medikamentel behandling, og af samme grund udgik de af undersøgelserne over den terminale ileitis.

Blandt grisene forekom sporadisk nysen, som i forbindelse med begyndende svagt erkendelige forkortelser af trynen tydede på, at grisene havde nysesyge. I løbet af de følgende måneder udviklede alle 5 grise manifesterede symptomer på en kronisk deformerende nysesyge med stærk nysen, tiltagende blødningstilbøjelighed efter nyseanfaldene samt tydelige deformiteter af trynen.

Ved en gns.vægt på 80 kg, 14 dage før grisene skulle slagtes, behandlede de med 20 i.e. A.C.T.H. (Acton prolongatum) hveranden dag i 14 dage, således at de enkelte dyr ialt i forsøgsperioden behandlede med 140 i.e. A.C.T.H.

Virkningen på de kliniske symptomer.

De første 3-4 dage efter behandlingens begyndelse iagttoges ingen nævneværdige ændringer i tilstanden. Fra 5. dag indtraf en bemærkelsesværdig reduktion i antallet af nyseanfald. Tilstanden bedredes fremadskridende, således at grisene 8-9 dage efter behandlingens begyndelse i det store og hele måtte betragtes som symptomfri med hensyn til nysen og blødninger, idet sidstnævnte symptomer for de 4 grises vedkommende var holdt op efter 5. dag, mens gris nr. 55 havde en mindre blødning 7. dag efter et enkelt længere nyseanfald. Symptomfriheden holdt sig, til dyrene slagtedes 8 dage efter behandlingens ophør.

Der skete ingen synlige ændringer i selve tryneforandringerne, men alene det forhold, at nyseanfaldene og blødningerne forsvandt, var medvirkende til, at grisenes almentilstand og velbefindende ændredes mærkbart, hvilket bl.a. gav sig udtryk i, at der ikke optrådte perioder med fodervægring i perioden med symptomfrihed.

I dette forsøg er der som nævnt under forsøgsbeskrivelsen ikke foretaget test for næseslimhindens reaktion på behandlingen, hvorimod der er foretaget undersøgelse af det elektroforetiske blodbillede (se senere).

Forsøg 2.

I dette forsøg indgik 2 kuldsøskende mrk. nr. 45 og 47. Grisene var ca. 4 mdr. gamle ved ankomsten til laboratoriet og vejede henholdsvis 24,5 og 41,2 kg. Begge havde typisk nysesyge med blødninger og udpræget skævhed af trynen.

Gris 45 havde endvidere kliniske symptomer på pneumoni. Begge grise havde indtørret sort sekret fra tårekirtlerne under øjnene.

En måned efter ankomsten til laboratoriet behandlede begge grise med 20 i.e. A.C.T.H. hveranden dag i 14 dage. Der er udført test for slimhinde-reaktion.

Virkingen på de kliniske symptomer.

Forsøget forløb i store træk som forsøg nr. 1. 3-5 dage efter behandlingens begyndelse indtrådte et fald i nysefrekvensen samtidig med, at blødningstilbøjeligheden aftog gradvis, således at begge grise bortset fra tryneforandringerne kunne betegnes som symptomfri med hensyn til nysen og blødninger de sidste 6 døgn i behandlingsperioden. Den kliniske symptomfrihed var imidlertid ikke permanent. 7-8 dage efter behandlingens ophør begyndte grisene igen at nyse. Nyseanfaldene optrådte med stigende hyppighed og fulgtes af blødninger, således at den kliniske status ca. 3 uger efter behandlingen var den samme som før behandlingen.

Virkingen på næseslimhinden.

Som følge af stærk sidekrumning af trynen hos *gris 45* var det vanskeligt at trænge ind i næsehulen med biopsitangen. Ved forsøget før behandlingens begyndelse blødte grisen så kraftigt, at det kun var muligt at få en enkelt biopsi af antagelig størrelse. Biopsiudtagningen efter behandlingen var lettere og kunne udføres uden større blødning.

På mikrofoto 1 ses et snit af slimhinden før A.C.T.H. behandlingen. På en del af slimhinden er cylinderepithellet fuldstændig destrueret. Slimhinden er en åben sårflade med kraftig bindevævsinfiltration. Den resterende del af cylinderepithellet er stærkt metaplastisk og basalmembranen er utydelig.

På mikrofoto 2 ses et typisk snit af slimhinden dagen efter sidste A.C.T.H. behandling. Cylinderepithellet ligner i det store og hele normalt epithel fra næseslimhinden. Epithellet er flerlaget og højt, men cylindercellernes fri rand er ikke helt jævn og velafgrænset, og fimrebræmmen er kun pletvis til stede. Basalmembranen er veludviklet. I submucosa findes tydelige bindevævsinfiltrationer.

Billedet af næseslimhinden fra *gris 47* viser i store træk samme forandringer som *gris 45* før behandlingen dog med den graduering, at forandringerne i epithellet ikke syntes at være så dybtgående. Biopsierne viste utydelig basalmembran og bindevævsinfiltrationer i submucosa (mikrofoto 3).

På mikrofoto 4 ses et snit af slimhinden efter behandlingen. Desquameringen er forsvundet. Cylinderepithellet er i betydeligt omfang regenereret og har antaget normal karakteristik. I submucosa er der tydelige bindevævsinfiltrationer.

Forsøg 3.

Grisene, der ved forsøgets begyndelse vejede fra 36-54 kg, havde alle typiske kroniske nysesyggesymptomer med tydelige deviationer af trynepartiet. Forsøget var oprindelig planlagt til at omfatte 8 grise, men *gris 11* døde ved det første biopsiforsøg. Efter narkosen havde den moderat dyspnoe. Da tilstanden ikke umiddelbart syntes faretruende undlod behandling, men en time efter indtrådte døden. Ved sektionen påvistes typisk »muskeldegeneration«. Der fandtes ingen kroniske forandringer i brysthulens organer udover en let katarrhalsk broncho-pneumoni i spidserne af begge de forreste lungelapper.

De resterende 7 grise behandlede med en kombination af A.C.T.H. og corticoider med følgende sammensætning:

Acton prolongatum	150 i.e.
Actocortin	100 mg
Hydrocortisone acetat	150 mg
Viscoleo	ad 100 ml

Forsøgsdyrene er behandlet med 5 ml intramuskulært hver anden dag i 14 dage (i enkelt dosis svarende til 7,5 i.e. A.C.T.H., 5 mg Actocortin og 7,5 mg hydrocortisone acetat).

Virkingen på de kliniske symptomer.

Forsøget fik i store træk samme forløb som de 2 foregående forsøg med A.C.T.H. alene. Efter 3. injektion ændredes det kliniske billede mærkbart. Nyseanfaldene aftog hurtigt for til sidst helt at ophøre, og i takt med den faldende nysefrekvens ophørte også blødningerne. Som i forsøg 2 viste den kliniske effekt af behandlingen sig ikke varig. Efter behandlingens ophør indtrådte i løbet af 8-14 dage et gradvist tilbagefald til samme kliniske tilstand som før behandlingen.

Virkingen på næseslimhinden.

Resultaterne af de mikroskopiske undersøgelser før og efter behandlingen ses på foto nr. 5-18.

Fra *gris 12* var det som følge af tryneskævheden kun muligt at udtage biopsier fra vestibulum nasi. Epithelet i vestibulum er som tidligere nævnt en direkte fortsættelse af hudens epithel og har som følge heraf samme karakteristiske strukturelle opbygning som overhuden. Mest iøjnefaldende (foto 7) er, at der før behandlingen findes en meget kraftig forhorning af epithalet med løsning af de forhornede yderste celler (parakeratose), samtidig med at grænsen mellem epithalet og submucosa er udvisket som følge af bindevævs- og lymfocytære infiltrationer. Ved behandlingen sker der tilsyneladende en aktivering af epithalet, hvorved forhorningsprocessen træder i baggrunden, samtidig med at der sker en afstødning af de parakeratotiske lag (foto 8).

Det samme gælder for *gris 15*, hvor foto 13 viser det parakeratotiske epithel før behandlingen, mens foto 14 viser det stærkt aktiverede epithel under de regenerative afstødningsprocesser af de parakeratotiske celle- og epithellag efter behandlingen.

Foto 9-18 viser vekslende grader af epithelforandringer i næsehulen før behandlingen og slimhindereaktionen efter behandlingens ophør. I almindelighed kan det siges, at der hos alle forsøgsdyr ligesom i forsøg nr. 2 er indtrådt en mere eller mindre tydelig ændring af epithalet, som fra at være stærkt desquameret eller helt forsvundet i den overvejende del af tilfældene har været genstand for omfattende regenerationsprocesser. De regenerative processer var mindst tydelige hos *gris 13* (foto 9-10), hvilket iøvrigt synes at modsvare den observation, at den kliniske virkning af behandlingen var mindst udtalt hos denne gris.

Forsøg 4.

Dette forsøg omfatter 2 grise med den særlige forhistorie, at de har været i et forsøg vedrørende undersøgelser af tyndtarmsfunktionen.

Forsøgene udføres under laparotomi og langvarig narkose. Efter at begge grise havde været i forsøg 2 gange, optrådte spontan nysen, som tiltog, dog uden blødninger. Begge grise fik samme behandling som grisene i forsøg 3 (5 ml intramuskulært) hveranden dag til nysesymptomerne forsvandt. Efter 3 ugers forløb fik de tilbagefald. Fortsat behandling gav igen symptomfrihed, men tilbagefald fulgte. Efterhånden udviklede gris 7 en moderat deviation, som indskrænkede sig til en sidekrumning af tryneskiven. I dette forsøg er der ikke foretaget test på næseslimhindens reaktion.

Elektroforetiske undersøgelser af blodserum.

Som nævnt under afsnittet forsøgsteknik er der foretaget elektroforetiske undersøgelser af blodserum ved hjælp af fri elektroforese i forsøg 1 før behandlingen med A.C.T.H. og i forsøg 3 før og efter behandlingen med A.C.T.H. og corticoider.

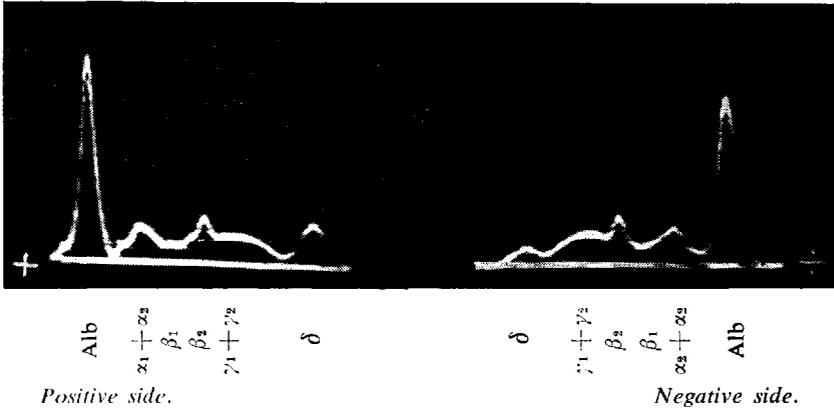


Fig. 1. Normalt elektroforetisk serumdiagram af den positive og den negative side.
Normal Electroforetic Patterns of Positive and Negative Sides.



Fig. 2. Elektroforetisk serumdiagram fra gris med nysesyge (forsøg 1).
Electroforetic Patterns from Pig with Atrophic Rhinitis (trial no. 1).

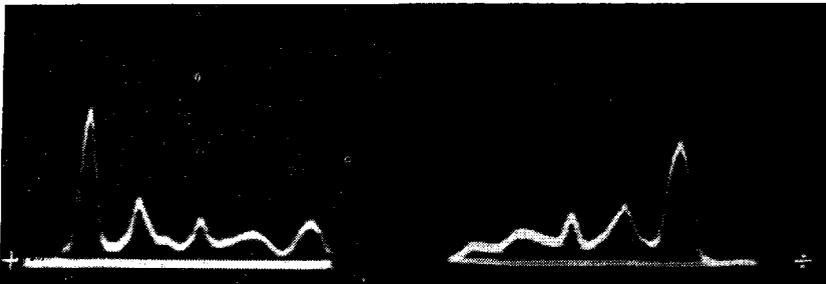


Fig. 3. Elektroforetisk serumdiagram fra gris med nysesyge (forsøg 3).
Electroforetic Patterns from Pig with Atrophic Rhinitis (trial no. 3).

Fig. 1, 2 og 3 viser den fotografiske optagelse af den positive og den respektive negative side af et karakteristisk serumdiagram fra en normal gris (fig. 1) og fra en gris fra hvert af de 2 forsøgshold (fig. 2 og 3). Under fig. 1 er de enkelte proteinfraktioners nomenklatur angivet. Heraf ses, at der efter fraktionerne følger en top mærket δ (salttoppen), som ikke har proteinkarakter og derfor ikke indgår i beregningerne af de enkelte proteinfraktioners relative andel i det samlede areal. Af billederne ses umiddelbart, at der i serumdiagrammerne fra nysesyggegrisene er tydelige afvigelser fra det normale serumdiagram. Albuminfraktioner er formindsket, mens globulinfraktionerne er forhøjet.

Tabel 2. Serumproteinfraktioner i procent ved normalt serumdiagram hos grise.
(Relative Concentrations of the Serum Proteins from Normal Pigs).
(Results given in per cent).

Pig No.	Albumin	$\alpha_1 + \alpha_2$	β_1	β_2	$\gamma_1 + \gamma_2$
1	52,0	15,6	4,0	11,8	16,6
11	49,2	16,7	3,5	11,0	19,6
7	49,4	16,9	3,6	13,1	17,0
35	49,8	15,1	3,1	11,0	21,0
37	52,0	14,4	2,9	10,6	20,1
39	52,4	12,4	3,1	11,0	21,1
middel (mean)	50,8	15,2	3,4	11,4	19,2

Serumproteinfraktioner hos grise med nysesygge.
(Relative Concentrations of the Serum Proteins from Atrophic Rhinitis affected Pigs).

Forsøg 1.

Pig No.	Albumin	$\alpha_1 + \alpha_2$	β_1	β_2	$\gamma_1 + \gamma_2$
50	32,7	22,0	7,4	12,6	25,3
51	34,2	22,7	4,6	12,1	26,4
52	35,2	18,5	6,3	13,4	26,6
53	34,8	22,2	5,6	13,6	23,8
55	31,0	16,4	9,2	13,9	29,5
middel (mean)	33,6	20,4	6,6	13,1	26,3

Forsøg 3.

Før behandling (Before treatment).

Pig No.	Albumin	$\alpha_1 + \alpha_2$	β_1	β_2	$\gamma_1 + \gamma_2$
10	41,5	24,1	4,5	14,0	15,9
12	41,6	20,8	4,4	13,4	19,8
13	34,7	22,9	4,1	11,8	26,5
middel (mean)	39,3	22,4	4,4	13,1	20,8

Efter behandling (After treatment).

10	42,6	19,4	4,6	12,9	20,5
12	38,0	22,6	5,0	12,4	22,0
13	33,9	23,3	4,0	11,7	27,1
middel (mean)	38,2	21,8	4,5	12,3	23,2

I tabel 2 ses resultaterne af de planimetriske beregninger af de enkelte proteinfraktioners relative andel af totalproteinet i serum udtrykt i procent. Af tabellen fremgår, at hos normale grise udgør albumin og globulinerne hver ca. 50 pct. af den samlede cirkulerende proteinmængde i blodet. Af globulinerne udgør $\alpha_1 + \alpha_2$ ca. 15 pct., β_1 ca. 3,5 pct., β_2 ca. 11 pct. og $\gamma_1 + \gamma_2$ ca. 20 pct. Hos nysesyggegrisene er der en generel forskydning af de 2 hovedfraktioners relative indbyrdes forhold, idet albuminfraktioner i forsøg 1 er faldet til ca. 33 pct. og i forsøg 3 til ca. 39 pct., idet det dog bør bemærkes, at der tilsyneladende er større variation i enkeltresultaterne i sidstnævnte forsøg. Globulinerne er i begge forsøg steget tilsvarende til at udgøre ca. 67 pct. (forsøg 1) og ca. 61 pct. (forsøg 3) af den cirkulerende proteinmængde. Af tabellen ses, at alle globulinfraktioner rammes af stigningen. Stigningen er mest udpræget i $\alpha_1 + \alpha_2$ og $\gamma_1 + \gamma_2$, som i forsøg 1 er steget til henholdsvis ca. 20 pct. og 26 pct. og i forsøg 3 til ca. 22 pct. og 23 pct. med ret betydelige individuelle variationer særlig i γ -gruppen.

Diskussion.

Lokale vævsreaktioner, der skyldes forstyrrelser i adaptationsmekanismen, rubriceres i almindelighed under sygdomsgruppen allergier eller overfølsomhedsreaktioner. Allergiske vævsreaktioner i organismens kontaktflader mod omgivelserne, herunder slimhinden i næsehulen, er i primærstadiet karakteriseret ved en række veldefinerede pato-fysiologiske reaktioner. Udsættes slimhinden for en eller anden påvirkning, sker der reflektorisk en aktive-ring af adaptationsmekanismen gennem en mobilisering af de adaptive hormonsystemer. I denne interaktion mellem mange forskellige hormonsystemer spiller mobiliseringen af hypofyse-binyrebarksystemet en fremtrædende rolle, idet en af organismens primære »beskyttelsesforanstaltninger« mod en eller anden påvirkning – universel eller lokal – er baseret på en forøgelse af corticoidkoncentrationen i vævsvædske og væv. Sker der en effektiv mobilisering af de adaptive hormonsystemer, vil den respektive påvirkning, der har fremkaldt aktiveringen, forløbe uden reaktioner fra næseslimhindens side. Er organismen af en eller anden grund ikke i stand til at mobilisere sit afværagesystem, vil påvirkningen udløse en reaktion i slimhinden. De reaktive processer i slimhinden indledes antagelig med en vasodilation i cirkulationens venøse side samt i lymfekarsystemet. Den venøse stase og stasen i lymfekarsystemet vil medføre ødematøse infiltrationer i submucosa. De ødematøse infiltrationer i forbindelse med et iltdeficit, som følge af den langsommere blodgennemstrømning, er formentlig den indledende fase i de dystrofiske forandringer, som resulterer i en desquamering og progressiv destruktion af det beskyttende epithellag.

Betragtes nysesygen primært som en allergisk reaktion, kan der næppe herske tvivl om, at den destruktion og metaplasti, der af flere forfattere Schofield og Jones (1950), Brion, Fontaine og Labie (1957), Björklund (1958) og Bendixen (1958) beskrives som den primære patologisk-anatomiske forandring ved nysesyge, er opstået efter det almindelige princip for forløbet af en allergisk reaktion, og når disse forandringer i nysesygens

initialstadie overvejende er lokaliseret til conchae, kan dette hænge sammen med, at det venøse plexus er særlig veludviklet og rigt forgrenet i disse organer. Det er derfor vel tænkeligt, at en allergisk reaktion i næseslimhinden vil have en tilbøjelighed til at dominere netop i disse organer.

Venøs stase i næseslimhinden ved nysesyge er beskrevet af *Brion, Fontaine og Labie* (1957), som lægger vægt på dette symptom. *Bendixen's* (1958) beskrivelse af pericondrale og periostale blødninger i conchae hos nyfødte grise med mangelfuld eller fejludviklet epithel i pars respiratoria er formentlig også udtryk for en cirkulatorisk forstyrrelse, og blødningerne skyldes antagelig en videreudvikling af den primære vasodilatation med karrupturer og massive blødninger i de staseramte vævsgebet.

En videreudvikling af processerne resulterer i en fremadskridende destruktion af det underliggende væv, fibrose samt reaktive processer i karvægge og nerver. Forandringerne i karrene synes at være af typen periarteriitis nodosa obliterans, *Brion, Fontaine og Labie* (1957), og samme forfatterne har også beskrevet forandringer i nerver og ganglieceller. Alle de nævnte progredierende forandringer medfører dybtgående forstyrrelse i de metaboliske processer i de implicerede vævsdele og bidrager formentlig i udpræget grad til den fremadskridende destruktion og henfald af conchae og til forstyrrelserne i bruskenes omdannelse til benvæv, som er medvirkende til den for nysesygen karakteristiske deformation af trynepartiet.

Virkingen af A.C.T.H. og corticoider på den allergiske vævsreaktion beror for A.C.T.H.'s vedkommende i en stimulering af adaptationsmekanismen gennem en mobilisering af binyrebarkens corticoider, mens virkingen af de parenteralt tilførte corticoider er uafhængig af organismens eget binyrebarksystem. Det forøgede corticoidspejl i vævsvædsker og væv påvirker på en eller anden måde blodcirkulationen i den angrebne næseslimhinde, således at vasodilatation i den venøse side afløses af en vasokonstriktion. Vasokonstriktionen medfører en hurtigere blodgennemstrømning, resorption af ødemet og dermed større ilttilførsel, hvilket er en af hovedbetingelserne for regeneration af det beskadigede væv.

I grove træk er der formentlig tale om samme princip som corticoidernes virkning ved det akute symptomkompleks, dyspnoe, cyanose og hyperthermi ved »muskeldegeneration« hos svin, *Ludvigsen* (1957 a og b), og virkingen af A.C.T.H. og corticoider på terminal ileitis hos svin, *Ludvigsen* (1958 c) samt virkingen på paralytisk ileus, *Ludvigsen* (1958 d).

Det er antagelig på denne baggrund, at regenerationen af epitelet i næsehulen efter behandlingen med A.C.T.H. og corticoider skal ses samtidig med, at der i takt med epithelregenerationen indtræder en depression af nyserefleksens og de efterfølgende blødninger, idet irritationsmomentet reduceres som følge af cylinderepithelets og kirtelvævet's regeneration.

Der indtræder imidlertid ingen varig bedring af tilstanden. Nyseanfaldene og blødningerne begynder igen kortere eller længere tid efter behandlingens ophør. Denne observation understreger efter forfatterens mening

nysesygens allergiske karakter, idet et sygdomsforløb af denne art er almindeligt ved kronisk forløbende allergiske lidelser. En antiallergisk behandling vil som regel medføre hel eller relativ symptomfrihed i behandlingsperioden og i en kortere eller længere periode efter behandlingens ophør, men derefter er der en udpræget tilbøjelighed til tilbagefald med opblussen af symptomerne.

Der er næppe tvivl om, at der i alvorlige nysesygetilfælde ikke alene er tale om lokale reaktioner i trynepartiet, men også om dyberegående forstyrrelser i organismens samlede afværagesystem. *Björklund* (1958) påpeger således, at svin med alvorlige nysesygesymptomer ofte har voldsom dyspnoe ved moderat bevægelse. Der er formentlig her tale om det tilsvarende symptomkompleks, som ses ved »muskeldegeneration«, når tilsyneladende sunde og raske svin udsættes for fysiske anstrengelser. Dyspnoe, cyanose og hyperthermi er som nævnt et velkarakteriseret symptomkompleks ved en akut insufficiens i adaptionsmekanismen, og i forsøg nr. 3 døde en af nysesygegrisen under dette symptomkompleks.

Forstyrrelserne bekræftes af, at der ved kronisk nysesyge er generelle metaboliske forandringer i det elektroforetiske blodbillede, idet der optræder en tydelig forskydning i den procentiske fordeling mellem albumin- og globulinfraktionen. Albuminet er fra normalt gns. at udgøre ca. 50 % af den i blodet cirkulerende proteinmængde faldet til ca. 33 % i forsøg 1 og 39 % i forsøg 3, hvilket modsvarer en tilsvarende stigning i globulinerne. Stigningen i globulinet omfatter både $\alpha_1 + \alpha_2$, β_1 og β_2 samt de 2 γ fraktioner, men den største stigning rammer α og γ fraktionerne. I humanmedicinen er man af den opfattelse, at en forøgelse af α_1 og α_2 er udtryk for en vævsdestruktion. Dette er veltænkeligt ved kronisk forløbende nysesyge, idet bl.a. *Björklund* (1958) har påvist forstyrrelser i knoglernes epifyselinier og i leddene af samme natur, som forstyrrelserne i brusksens omdannelse til benvæv i trynepartiet. Stigningen i γ fraktionerne kan også forklares ud fra henholdsvis processer i visse væv, men stigningen kan også være udtryk for en vis antistofdannelse. Set fra denne synsvinkel kan stigningen i γ fraktionerne til 26 % mod normalt ca. 19 % udmærket være udtryk for, at en infektion er med til at præge sygdomsbilledet i forsøg 1, hvilket ikke er utænkeligt, da de 5 grise i forsøget omkring fravænningspunktet havde forstyrrelser i tarmfunktion med langvarige diarrhoer, som ganske vist fortog sig uden medikamental behandling. I forsøg 3 er der gns. kun sket en ganske moderat stigning til ca. 21 %, men spredningen mellem de 3 dyr er meget stor, idet γ fraktionerne i procent af den samlede cirkulerende proteinmængde udgør fra ca. 16 til ca. 27 %. I dette forsøg er stigningen i α_1 og α_2 mere eentydig, idet denne fraktion udgør 22,4 % mod ca. 15 % i kontrolmaterialet. Forskydningerne i det elektroforetiske blodbillede kan være vanskelige at tyde, hvis nysesygebilledet er eller har været kompliceret med sekundærinfektioner, men ikke publicerede undersøgelser af forfatteren over forskellige adaptionslidelser hos svin, viser

i hovedtrækkene tilsvarende forskydninger i elektroforesediagrammet, hvorfor forfatteren er af den opfattelse, at disse forandringer afspejler en række metaboliske forstyrrelser, som må ses på baggrund af forstyrrelser i adaptationsmekanismen.

Selv om behandlingen med A.C.T.H. og corticoider i forsøg 3 medførte regeneration af epitelet i næsen og symptomfrihed, har behandlingen ikke påvirket elektroforesediagrammerne hos disse dyr. Årsagen til den udeblevne virkning lader sig vanskeligt forklare. Det kan være et spørgsmål om dosering eller behandlingens varighed, men det forekommer på den anden side ikke usandsynligt, at den almene forstyrrelse i adaptationsmekanismen er så dybtgående, at response på behandlingen ikke indtræder. Tilbagefaldet, der indtræder efter behandlingens ophør, skal rimeligvis netop ses på baggrund af den dybtgående forstyrrelse i adaptationsmekanismen som helhed.

Et nærliggende spørgsmål er naturligvis, i hvilket omfang de forskellige teorier om årsagen til nysesygge med rimelighed lader sig forklare ved en rubricering af nysesygen under lidelser i adaptationsmekanismen

Som nævnt følger den allergiske reaktion i næseslimhinden af destruktive forandringer i epitelet. I princippet betyder denne beskadigelse af det beskyttende epithellag, at mulighederne for indvækst af bakterier i de dybereliggende vævsdele er stærkt forøget. Med de nære kontaktmuligheder, der er mellem næseslimhinden og bakteriefloraen i milieuet, idet grise ustandselig bruger trynen til at rode i omgivelserne med, er der rige muligheder for infektion gennem en i forvejen beskadiget næseslimhinde. I hvilken grad en infektion vil præge sygdomsforløbet, vil være betinget af bakteriefloraens art og patogenitet under de givne betingelser. Der vil her i udpræget grad være tale om sekundærinfektioner, hvilket også er påpeget af flere forfattere bl.a. af *Bendixen* (1957, 1958) og *Björklund* (1958).

Et forhold, der taler imod, at nysesygen primært er smitsom, er endvidere, at indførelsen af den svenske helsekontrol har medført et markant fald bl.a. i lungesyge i de kontrollerede besætninger uden samtidig reduktion i nysesyggefrekvensen, hvorimod en forbedring af staldklimaet i 2 avlsbesætninger resulterede i et fald i nysesygetilfældene, *Björklund* (1958). De mange mislykkede transmissionsforsøg og det forhold, at man sjældent finder en enkelt bakteriestamme i det beskadigede væv, men som regel en blandingsflora af de i milieuet værende bakterier, taler i samme retning.

Dette udelukker naturligvis ikke, at visse bakterier eller virusarter direkte kan provokere udbrud af nysesygge, så man vil få det indtryk, at nysesygen har udpræget smitsom karakter, f.eks. den af *Connell* (1945) beskrevne »bull nose« i Canada. Dette hænger antagelig sammen med, at vedkommende bakterie- eller virusstammer under særlig gunstige betingelser selv primært kan udløse den allergiske reaktion i næseslimhinden, som er hovedbetingelsen for udviklingen af de manifesterede nysesygesymptomer.

Ud fra disse synspunkter kan forfatteren tilslutte sig den opfattelse, som

er kommet til udtryk i litteraturen, at man ved hjælp af en eller flere bakteriestammer *kan* fremkalde nysesyge, uden at vedkommende bakterie derfor er årsag til nysesyge, men i de tilfælde, hvor det lykkes at overføre nysesyge artificielt, må den primære betingelse være, at transmissionen medfører en beskadigelse af adaptationsmekanismen, eller at transmissionen sker til en organisme med et i forvejen belastet adaptationssystem.

Gwatkin's (1955) konklusion, at betingelserne for en eksperimentel smitteoverførsel er, at dyrene er unge, hvorimod smitteoverførsel hos ældre dyr ikke lader sig gøre synes herigennem at få en rimelig forklaring, da det oftest vil være de unge dyrs adaptationsmekanisme, som er belastet.

I princippet kan forfatteren tilslutte sig *Björklund's* konklusioner, at forstyrrelser i adaptationsmekanismen må tillægges en vis betydning, men medens *Björklund* er af den opfattelse, at overanstrengelsen af de metaboliske processer først og fremmest rammer de bruske og benede strukturer i trynepartiet, er forfatteren af den opfattelse, at nysesygen primært begynder som en allergisk reaktion i næseslimhinden, hvis adaptationsmekanismen er belastet.

En rubricering af nysesygen under lidelser i adaptationsmekanismen tjener efter forfatterens opfattelse ikke alene til en mere hensigtsmæssig placering af nysesygen inden for patologien, men placeringen synes endvidere at give en rimeligere forklaring på forekomsten af nysesyge inden for Dansk Landrace.

Udbredelsen af alarmreaktioner, som udtryk for en svigten i adaptationsmekanismen, er et udbredt fænomen inden for landracen, især når grise udsættes for en eller anden belastning, f.eks. muskelaktivitet, *Ludvigsen* (1957a, 1957b). Det makroskopiske synlige udtryk for disse alarmreaktioner er bl.a. den såkaldte »muskeldegeneration«. Undersøgelser over udbredelsen af varierende grader af »muskeldegeneration« viser, at man i grove træk kan regne med, at der findes alle grader af alarmreaktioner i ca. 40 % af det testede avlsmateriale, *Ludvigsen* (1958b).

Bendixen's (1958) undersøgelser tyder på en bemærkelsesværdig udbredelse af nysesygeforandringer i landracen, idet kun 31,9 % af de undersøgte hoveder i et materiale, der omfatter 3571 grise, kunne karakteriseres som anatomisk fuldstændig normale, når der foretages en gruppering af de undersøgte hoveder efter graden af anatomiske forandringer. Udelades den med ? karakteriserede gruppe, som udgør 28,4 %, kommer man til det resultat, at 39,7 % af de undersøgte grise bærer tydelige symptomer på de for nysesyge karakteristiske anatomiske forandringer i næsehulen, uanset at nysesygen kun viste kliniske symptomer i 3-4 % af tilfældene.

Tillader man sig at sammenholde dispositionen for alarmreaktioner med forekomsten af nysesyge i de tilfælde, hvor der med sikkerhed er påvist anatomiske forandringer i næsehulen, synes der umiddelbart at være en påfaldende overensstemmelse mellem dispositionen til nysesyge og dispositionen for »muskeldegeneration«. Dette skal ikke forstås på den måde,

at alle nysesygge grise også har »muskeldegeneration«, men de to lidelser er på hver sin måde udtryk for udbredt disposition for såvel lokale som universelle reaktioner, der har det fælles grundtræk, at de skyldes forstyrrelser i adaptationsmekanismen, som udtryk for at organismen har vanskeligt ved at tilpasse sig de påvirkninger, den udsættes for såvel i sundhed som i sygdom.

Efter forfatterens opfattelse er hele problemkomplekset omkring de lidelser, som skyldes forstyrrelser i adaptationsmekanismen, bl.a. knyttet sammen med den selektive udvikling af hurtigtvoksende og stærkt kødproducerende svineracer, idet der synes at være en vis proportionalitet mellem højere daglig tilvækst, anlæg for forøget proteinsyntese (høj kødfylde) på den ene side og frekvensen af »muskeldegeneration«, som udtryk for en svækket adaptationsmekanisme, på den anden side, *Ludvigsen* (1955 og 1957c). Dette støttes for nysesygens vedkommende af, at *Björklund* (1958) har observeret, at grise med lettere nysesygeforandringer har en højere daglig tilvækst end normale grise.

Clausen og Nørtoft Thomsen (1956) har ikke kunnet påvise sammenhæng mellem højere daglig tilvækst og »muskeldegeneration«, hvorimod der er påvist sammenhæng mellem forøget kødfylde og »muskeldegeneration« mest udtalt hos galte under en bestemt kropslængde.

I dette problemkompleks findes antagelig forklaringen på de fremsatte hypoteser om en arvelig disposition i nysesygeproblemet, og man kan derfor med rimelighed forvente, at visse svineracer har en større disposition for nysesygge end andre. I litteraturen foreligger ikke så omfattende undersøgelser som *Bendixen's* (1958) over nysesygge i Dansk Landrace. *Björklund* (1958) angiver, at frekvensen af nysesygge i Sverige er lige høj inden for Svensk Landrace og Yorkshire. Lignende observationer er gjort af *Bendixen* (1958), som fandt, at der næppe er større forskel mellem Dansk Landrace og Yorkshireracen – dog med den tilføjelse, at grise af Yorkshireracen i Danmark kan udvise næseforandringer af særdeles massiv karakter. At Yorkshireracen herhjemme synes at have en tilbøjelighed til at udvikle de mere alvorlige former af nysesygge understøttes af, at dispositionen for »muskeldegeneration« – selv om det testede materiale er begrænset – synes højere end for Landracens vedkommende, hvilket er baseret på, at karakteren for kødfarve gennemsnitlig er lavere end for landracen, se *Clausen og Nørtoft Thomsen* (1956).

Man kan i litteraturen møde den påstand, særlig blandt tilhængere af infektionsteorien, at nysesygen oprindeligt stammer fra Danmark. *Thunberg og Carlström* (1940) er således af den opfattelse, at nysesygen først optrådte i Sverige omkring 1930, efter at man havde importeret avlssvin fra Danmark, og *Shumann og Earl* (1956) mener, at nysesygen i Amerika kan føres tilbage til de i 1934 importerede 32 avlssvin fra Danmark. Det bør imidlertid understreges, at nysesygen har været kendt både i Tyskland og i England, *Kerruish* (1956), før der overhovedet kan have været

større kontakt med svin fra Danmark. At man finder en højere frekvens af nysesyge hos grise, som menes at kunne føres tilbage til importen af avlssvin fra Danmark, må formentlig ses på baggrund af udviklingen af Dansk Landrace som helhed.

Der er på den anden side næppe tvivl om, at en svækkelse af adaptationsmekanismen ikke alene er et selektionsproblem, men også i vid udstrækning kan være ernæringsmæssigt betinget.

Bendixen (1958) er af den opfattelse, at vitaminmangel spiller en rolle i nysesygens pathogenese, og at den udbredte forekomst af nysesyge i Danmark skyldes mangel på A- og D-vitamin. A-vitamins »epithelbeskyttende« effekt er velkendt. Undersøgelser har imidlertid vist, at A-vitaminmangel påvirker binyrebarkens sekretoriske aktivitet, *Lowe, Morton og Harrison* (1953). Hertil kommer, at det er mange praktiserende dyrlægers erfaring, at præventive behandlinger med A-vitamin hæmmer udviklingen af nye nysesygetilfælde i nysesyge besætninger, hvorimod A-vitamin ikke har nogen terapeutisk effekt, når nysesygeforandringerne først er manifesterede. Hvis der var tale om en ren A-vitaminmangel kunne man med rimelighed forvente, at terapeutiske doser ville medføre restitution.

Der kan være god grund til at tillægge A-vitamin en vis rolle i nysesygens pathogenese. Den mest rimelige forklaring på A-vitaminets virkning er antagelig, at det spiller en rolle i adaptationsmekanismen, hvorved en A-vitaminmangel også vil kunne provokere allergiske reaktioner i slimhinderne. Det er vel tænkeligt, at spørgsmålet om nysesygeforandringer i fosterstadiet skal ses på denne baggrund.

Som nævnt er nysesygen ofte kompliceret med betændelsesagtige processer mest udpræget i brysthulens organer. Mange af disse komplikationer kan efter al sandsynlighed forklares ud fra samme pathogenetiske grundprincip som nysesygen. Det synes at være en meget nærliggende tanke, at netop pneumonierne, som er den hyppigste komplikation ved nysesyge, i princippet har samme pathogenese som nysesygen, d.v.s. at den primære beskadigelse er en allergisk reaktion i bronchie- og lungeepithel i lighed med den allergiske reaktion i næseslimhinden. Er den allergiske reaktion først manifesteret, er mulighederne for sekundær infektion og udviklingen af betændelsesagtige processer stærkt forøget, hvilket igen vil sige, at miljøet vil øve afgørende indflydelse på forandringernes karakter. Hvad der taler for dette synspunkt er bl.a., at den bakterieflora, man finder ved disse pneumonier, er meget forskellig. Ganske vist synes visse stammer, f.eks. af *pasteurella* gruppen, at forekomme hyppigere end andre, men i det store og hele er det meget vanskeligt at tillægge nogle enkelte bakteriestammer nogen specifik pneumonisk virkning.

Konklusion.

Regenerationen af det beskadigede epithel i næsehulen og deraf følgende ophør af nysen og blødninger fra næsen under behandling af grise

lidende af kronisk nysesygge med A.C.T.H. og A.C.T.H. + corticoider åbner efter forfatterens opfattelse visse hidtil upåagtede perspektiver i vurderingen af nysesygens pathogenese, idet behandlingsresultaterne støtter den hypotese, at nysesygen primært må opfattes som en lidelse, der skyldes forstyrrelser i adaptionsmekanismen. Rubriceret under denne kategori af lidelser er de for nysesygge karakteristiske primære forandringer i næsehulens epithel at opfatte som en allergisk reaktion som følge af, at organismen ikke gennem en mobilisering af sit afværagesystem er i stand til at afbøde de påvirkninger, som bl.a. næseslimhinden udsættes for fra milieuets side først og fremmest i dårligt ventilerede stalde med høj luftfugtighed og manglende hygiejnisk standard. Invasion af de i milieuet værende bakteriestammer gennem den beskadigede næseslimhinde kan alt efter bakteriernes pathogenitet præge det kliniske forløb, men den overvejende årsag til den udbredte forekomst af nysesygge herhjemme må ses på baggrund af en gennem årene gradvis svækkelse af den Danske Landraces adaptions-system; et spørgsmål, der ikke alene er nært knyttet til selektionen, men også til de heraf følgende stigende krav til optimale ernærings- og miljøbetingelser.

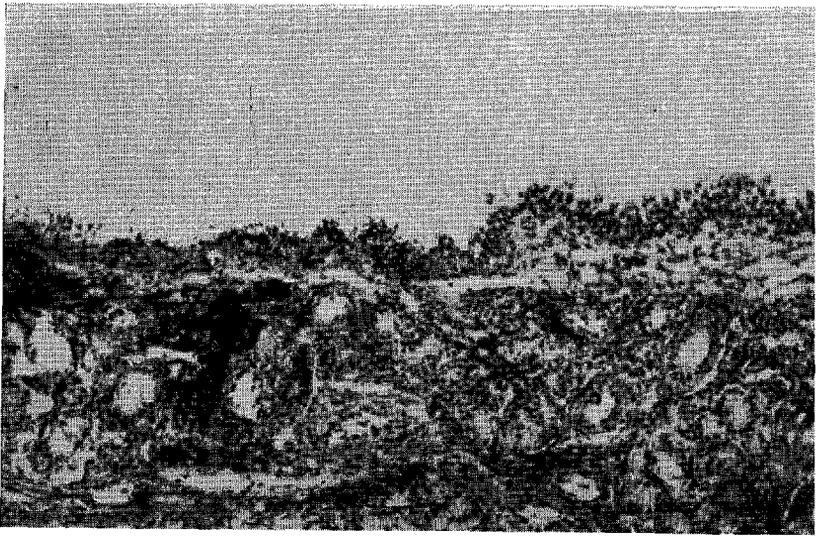
Resumé.

Ud fra hypotesen at visse lidelser i organismens kontaktflader med omgivelserne primært må ses på baggrund af forstyrrelser i organismens tilpasningssystem (adaptionsmekanismen) er 16 grise med typiske nysesyggesymptomer behandlet med A.C.T.H. og A.C.T.H. + corticoider. Behandlingerne medførte en udbredt regeneration og nydannelse af det beskadigede epithel i næsehulen samtidig med, at de kliniske symptomer – nysen og blødninger – ophørte. Den kliniske symptomfrihed var ikke varig. Kortere eller længere tid efter behandlingens ophør indtrådte en gradvis tilbagevenden til samme kliniske tilstand som før behandlingen. Resultaterne understøtter hypotesen, at nysesygge primært må opfattes som en lidelse i adaptionsmekanismen, som i sit initialstadium begynder med en læsion af slimhinden i næsehulen efter princippet for forløbet af en allergisk reaktion, der yderligere kan kompliceres gennem sekundærinfektioner.

Kronisk forløbende nysesygge følges ofte af en hæmning af væksten. De metaboliske forstyrrelser er vurderet på grundlag af karakteristiske ændringer i det elektroforetiske blodbillede, som kan henføres til dyberegående forstyrrelser i adaptionsystemet.

Teoriene om årsagen til nysesygge diskuteres på baggrund af de opnåede resultater, som efter forfatterens opfattelse åbner visse hidtil upåagtede perspektiver i vurderingen af nysesygens pathogenese og den bemærkelsesværdige udbredelse af nysesyggeforandringer i næsehulen hos Dansk Landrace.

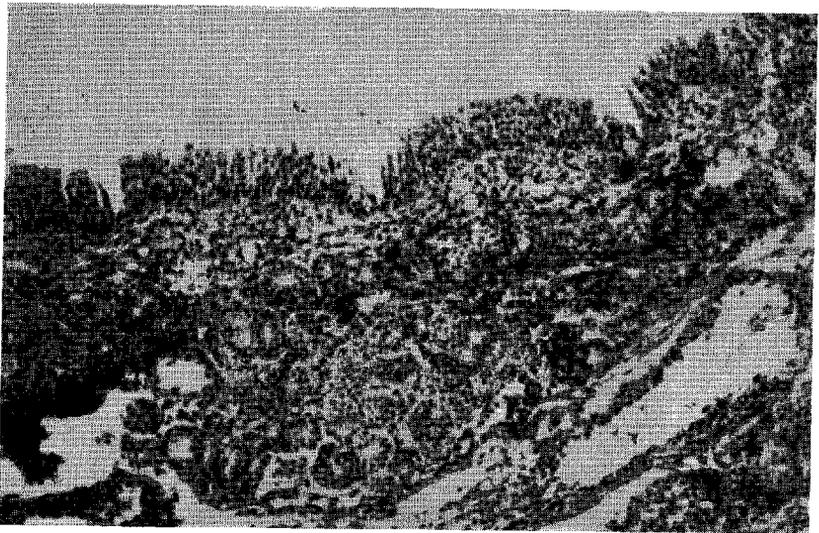
Mikrofotografier



Mikrofoto 1.

Gris 45. Næseslimhinden før ACTH behandling.

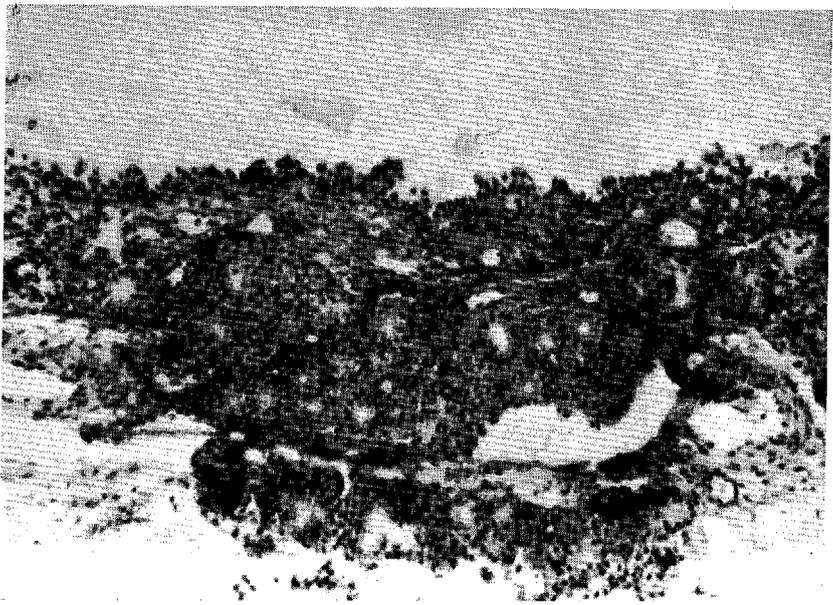
Tydelig epitheldestruktion. Slimhinden er en åben sårflade med kraftig bindevævsinfiltration. Til højre på billedet rester af epithel med degenerative forandringer. *Fig. no. 45.* Section of the mucous membrane before ACTH treatment. Most of the epithelium has disappeared. The rest of the epithelium shows degenerative changes. Pronounced fibrosis in the mucosa especially where the epithelium has been totally destroyed.



Mikrofoto 2.

Gris 45. Næseslimhinden efter ACTH behandling.

Billedet viser regeneration af epithellet, der i betydelig udstrækning har antaget normal cylinderkarakter med tydelig afgrænsning fra det underliggende væv. *Fig. no. 45.* Section of the mucous membrane after ACTH treatment. To a wide extent the epithelium has undergone regeneration. Slight desquamation is present. The basal membrane seems to be intact.



Mikrofoto 3.

Gris 47. Næseslimhinden før ACTH behandling.

Billedet viser typisk destruktion af epitelet.

Pig no. 47. Section of the mucous membrane before ACTH treatment. The epithelium has undergone total destruction.

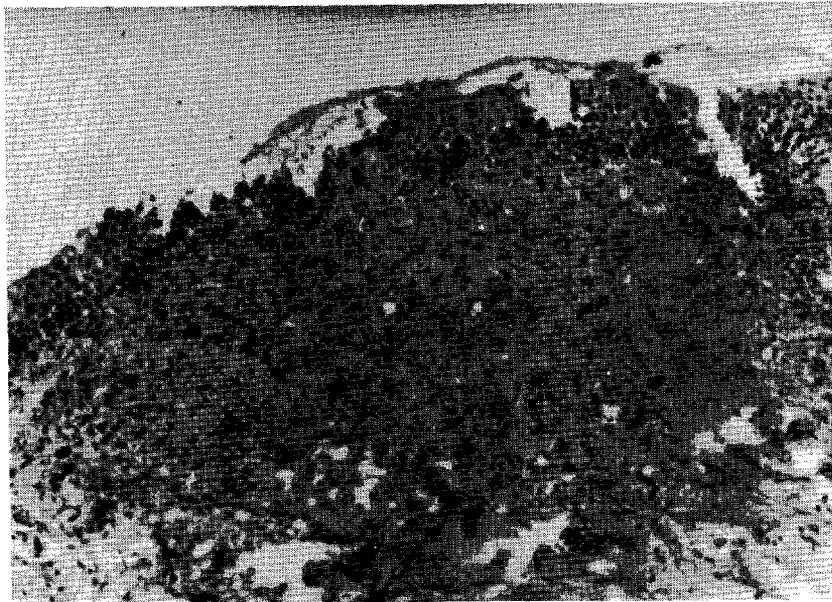


Mikrofoto 4.

Gris 47. Næseslimhinden efter ACTH behandling.

Cylinderepitelet er højt og flerlaget og afgrænsningen mod det underliggende væv er tydeligt markeret.

Pig no. 47. Section of the mucous after ACTH treatment. Pronounced regeneration of the epithelium and of the basal membrane.



Mikrofoto 5.

Gris 10. Næseslimhinden før behandling med ACTH og corticoider. Billedet viser pletvis destruktion af epitelet med bindevævsfiltrationer og svind af kirtelvævet i mucosa.

Pig no. 10. Section of the mucous membrane before ACTH and corticoid treatment. Destruction of the epithelium in spots, fibrous infiltrations and loss of glands in the mucosa.

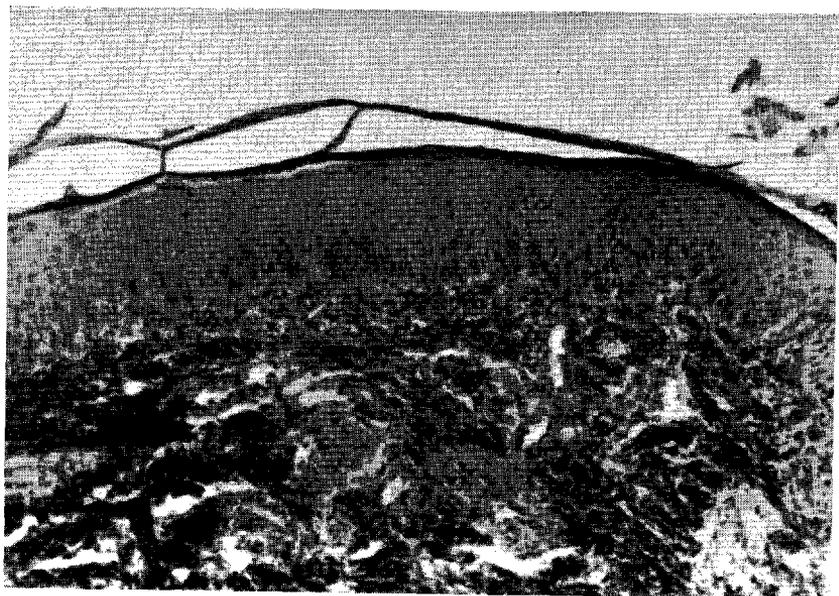


Mikrofoto 6.

Gris 10. Efter behandling med ACTH og corticoider.

Epitelet i det store og hele intakt med let desquamering og moderat hyperplasi. Afgrænsningen mod det underliggende væv tydelig.

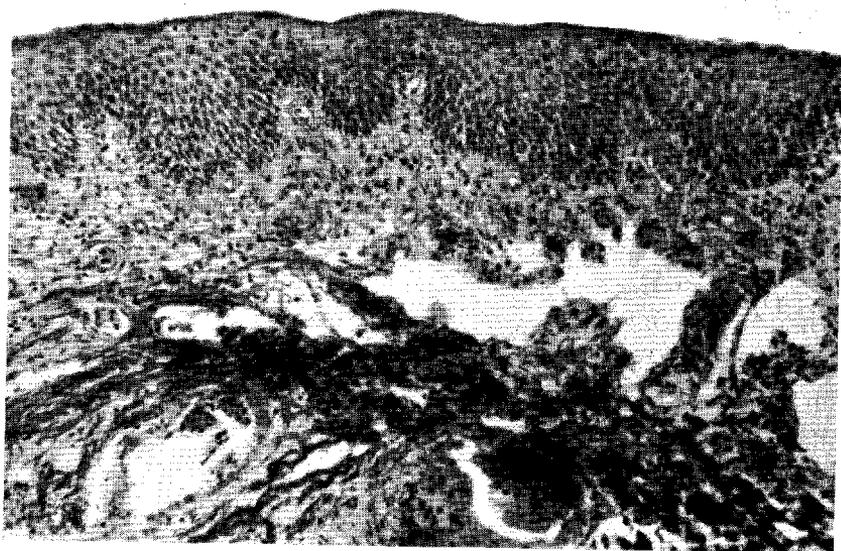
Pig no. 10. Section of the mucous membrane after ACTH and corticoid treatment. The epithelium rather intact with moderate desquamation and hyperplasia.



Mikrofoto 7.

Gris 12. Epithelet i vestibulum nasi før behandling med ACTH og corticoider. Kraftig forhorning af de yderste cellelag med afstødning (parakeratose).

Pig no. 12. Section of vestibulum nasi before ACTH and corticoid treatment. Keratinization of the epithelial cover (parakeratosis).



Mikrofoto 8.

Gris 12. Epithelet i vestibulum nasi efter behandling med ACTH og corticoider. Billedet viser aktivering af epithelet med afstødning af de parakeratotisk forhornede yderste cellelag.

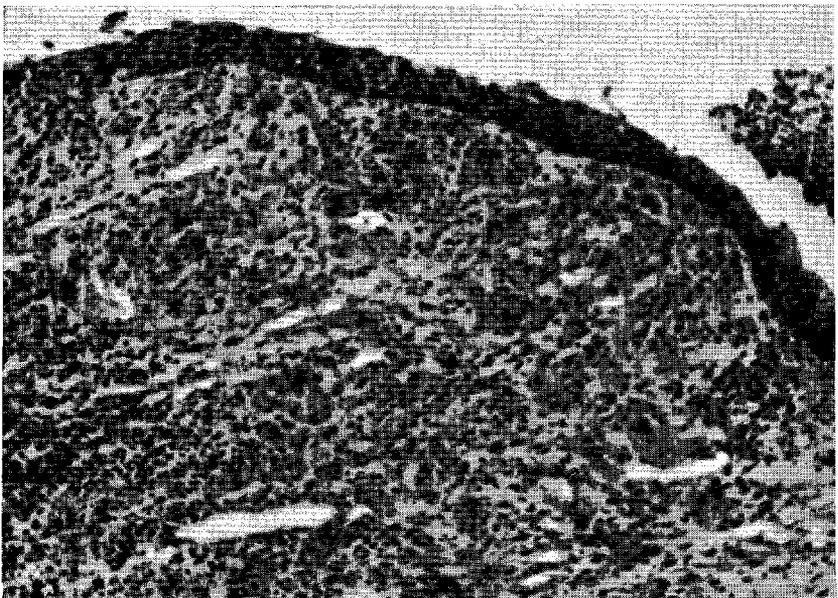
Pig no. 12. Section of the vestibulum nasi after ACTH and corticoid treatment. Activation of the epithelium and exfoliation of the parakeratotic cell layers.



Mikrofoto 9.

Gris 13. Næseslimhinden før behandling med ACTH og corticoider. Epithelet er destrueret og kirtelvævet forsvundet. Tydelige bindevævsinfiltrationer i slimhinden.

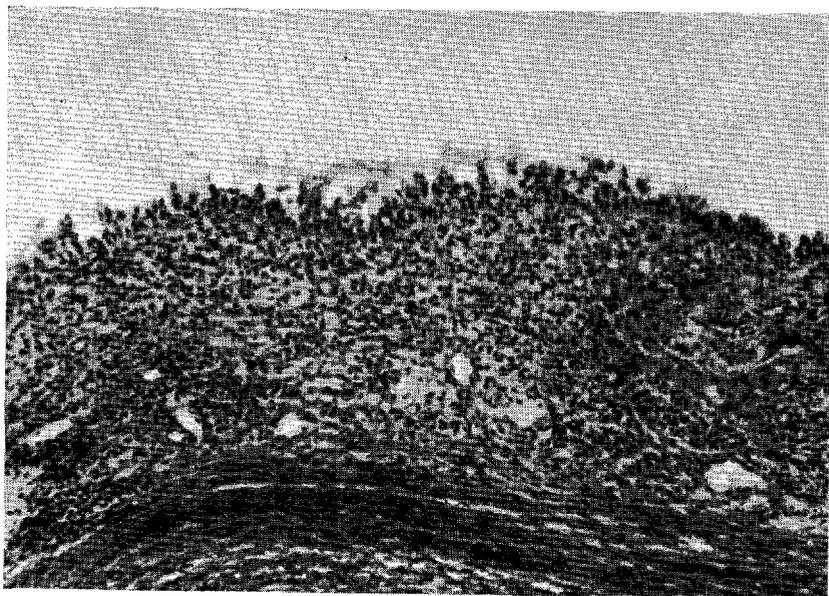
Pig no. 13. Section of the mucous membrane before ACTH and corticoid treatment. The epithelium is destroyed and the glandular tissue has disappeared. Marked fibrous infiltrations in the mucosa.



Mikrofoto 10.

Gris 13. Næseslimhinden efter behandling med ACTH og corticoider. Epithelet er lavt og mangler normal epithelstruktur. Grænsen mellem epithelet og det underliggende væv er tydelig. Fibrøse infiltrationer i mucosa uden spor af kirtelvæv.

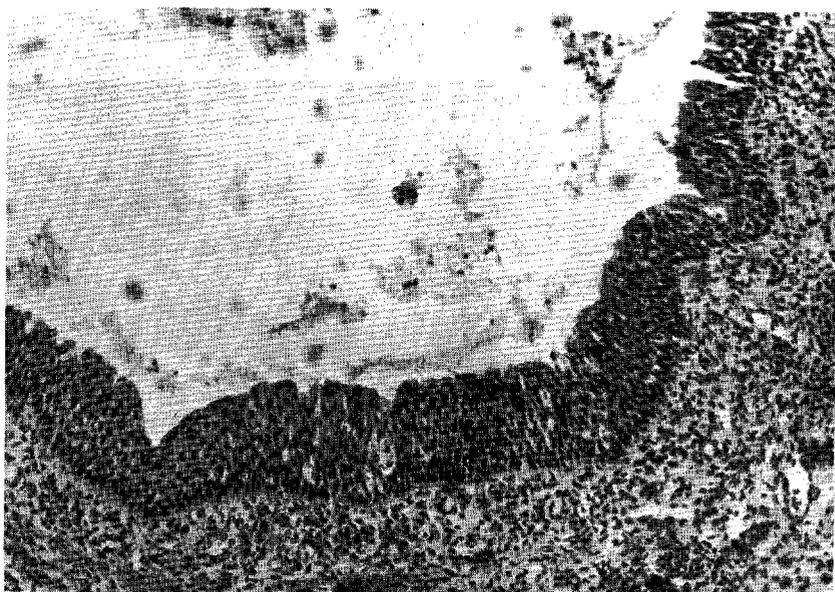
Pig no. 13. The mucous membrane after treatment with ACTH and corticoids.



Mikrofoto 11.

Gris 14. Næseslimhinden før behandling med ACTH og corticoider. Tydelig epitheldestruktion med spredte rester af cylinderepithalet. Svind af kirtelvævet og bindevævsinfiltrationer.

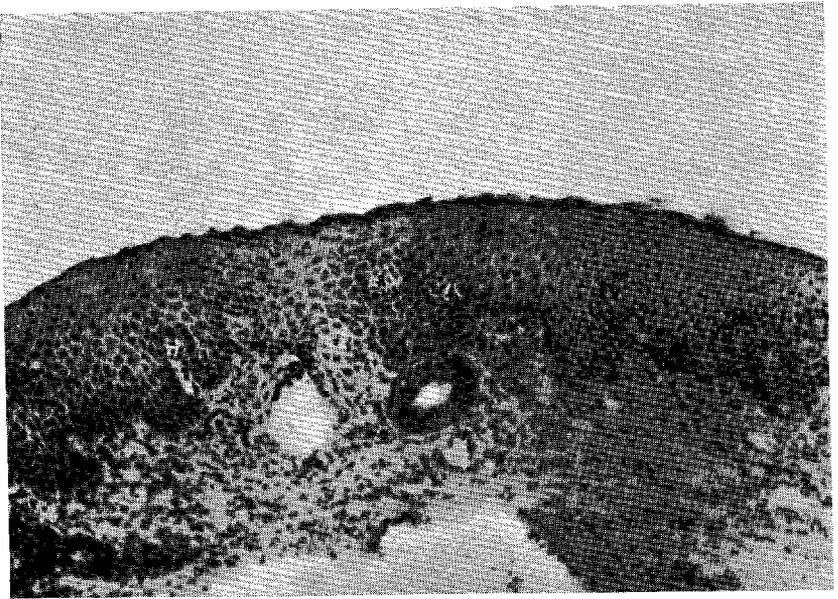
Pig no. 14. The mucous membrane before treatment with ACTH and corticoids. Marked epithelial destruction, and fibrous infiltrations in the connective tissue. The glands in the mucosa are missing.



Mikrofoto 12.

Gris 14. Næseslimhinden efter behandling med ACTH og corticoider. Epithelet er højt og flerlaget, og der er tydelig afgrænsning mellem epithelcellerne og det underliggende væv.

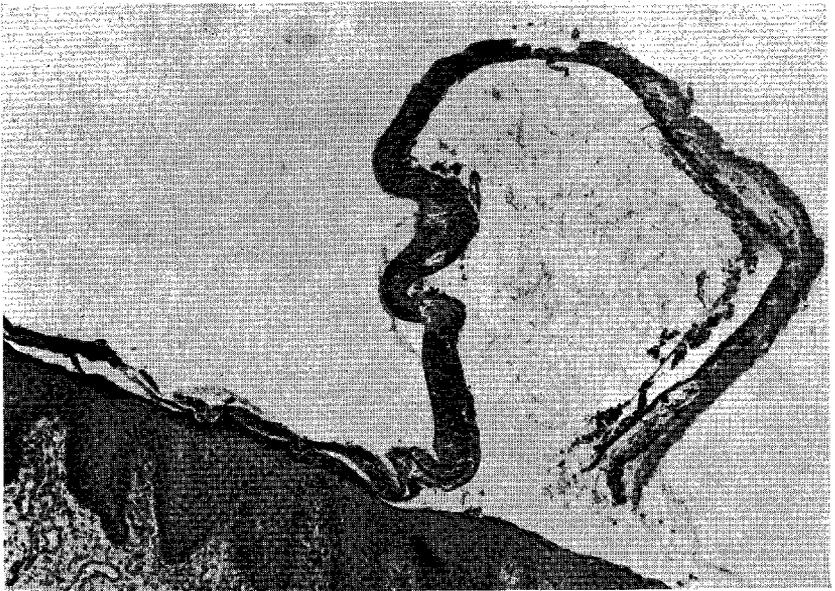
Pig no. 14. Section of the mucous membrane after treatment with ACTH and corticoids. The epithelial cells are typical columnar, the basal membrane is



Mikrofoto 13.

Gris 15. Epithelet i vestibulum nasi før behandling med ACTH og corticoider. De yderste lag af epidermis let parakeratotisk omdannet. Grænsen mellem epidermis og corium er flere steder ret diffus.

Pig no. 15. The epithelium of vestibulum nasi before ACTH and corticoid treatment. Moderate parakeratotic changes in the epidermis. The distinction between the epidermis and the derma is rather diffus.



Mikrofoto 14.

Gris 15. Epithelet i vestibulum nasi efter behandling med ACTH og corticoider. Afstødning af de parakeratotisk omdannede celler af epidermis som følge af epithelregeneration.

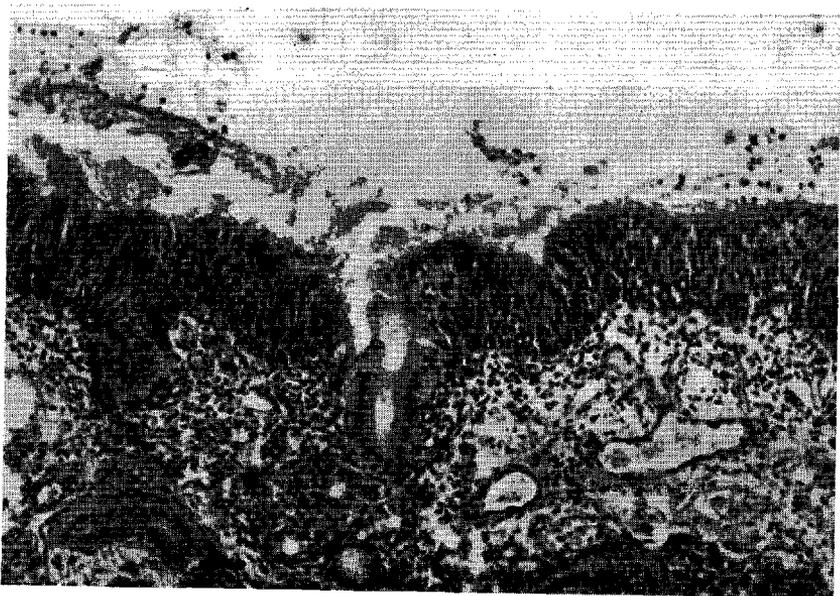
Pig no. 15. The epithelium of vestibulum nasi after ACTH and corticoid treatment. Marked exfoliation of the parakeratotic changes following regeneration



Mikrofoto 15.

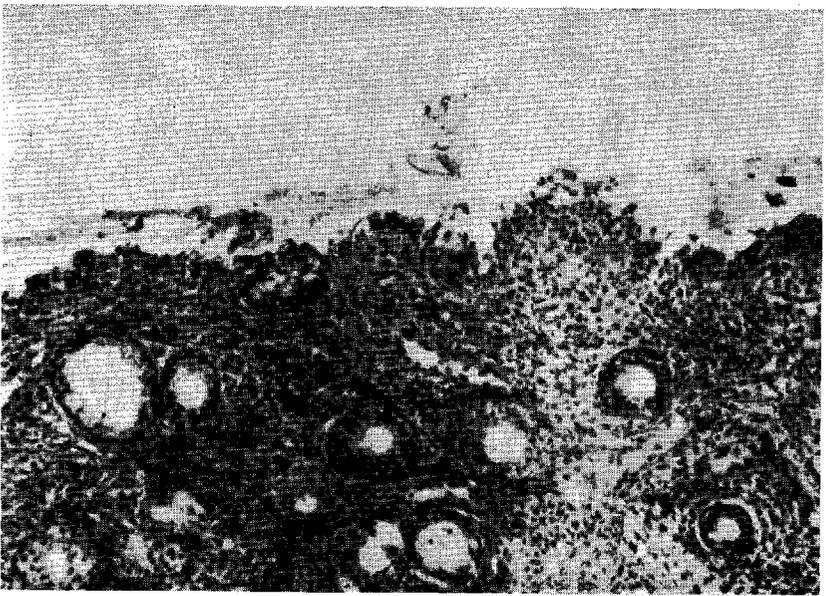
Gris 16. Næsleslimhinden før behandling med ACTH og corticoider. Cylinderepithelet tydeligt meta- og hyperplastisk. Grænsen mellem epithelcellerne og det underliggende bindevæv er diffus og dårligt markeret.

Pig no. 16. The mucous membrane before ACTH and corticoid treatment. The epithelium shows typical degenerative changes. The distinction between the epithelium and the underlying connective tissue is badly marked.



Mikrofoto 16.

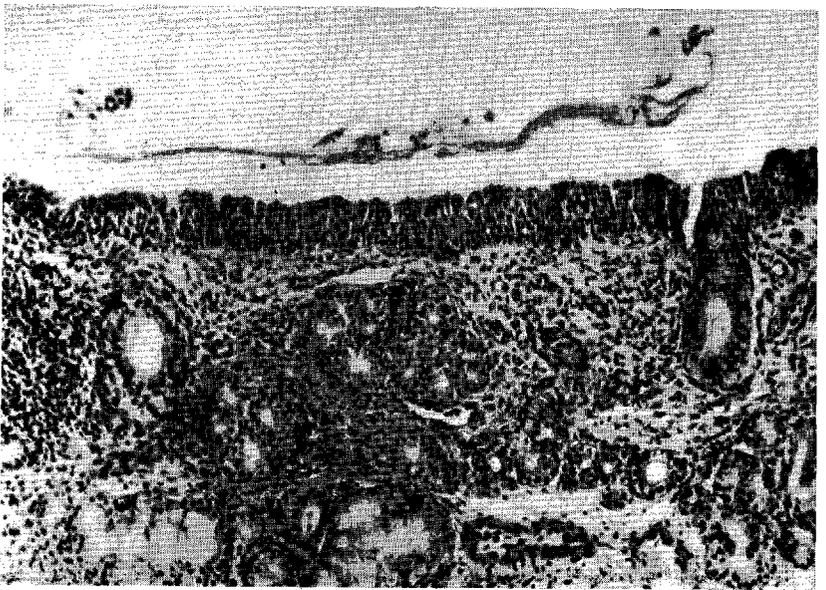
Gris 16. Næsleslimhinden efter behandling med ACTH og corticoider. Epithelet er højt og flerlaget og tydelig afgrænset fra det underliggende væv. *Pig no. 16.* The mucous membrane after ACTH and corticoid treatment. The epithelial cells are typical columnar and the basal membrane is restored.



Mikrofoto 17.

Gris 17. Næseslimhinden før behandling med ACTH og corticoider. Cylinderepithellet mangler praktisk taget helt.

Pig no. 17. The mucous membrane before ACTH and corticoid treatment. The epithelium is destroyed and to a wide extent totally lacking.



Mikrofoto 18.

Gris 17. Næseslimhinden efter behandling med ACTH og corticoider. Cylinderepithellet er i vid udstrækning gendannet og har antaget normal karakter. *Pig no. 17.* The mucous membrane after ACTH and corticoid treatment. To a wide extent the columnar epithelium has been regenerated.

Atrophic Rhinitis in Pigs.

J. Ludvigsen, V. S.

Dep. of Animal Physiology.

A study of the advance in the knowledge of the nature of atrophic rhinitis reveals that progress in the understanding of the pathogeny is but slow. Although, morphologically, turbinate atrophy with distortion of septum nasi and the snout is well delimited to the nasal cavities and rostrum, one of the most intriguing facts is that atrophic rhinitis sometimes gives the impression of being contagious and sometimes the impression of not being contagious at all. On the basis of the concept that atrophic rhinitis is primarily infectious, many attempts have been made to transmit the affection. Successful transmission naturally supports the viewpoint that atrophic rhinitis is an infective disease, and, as far as the up-to-date approach goes in some countries, there seems to be an official tendency to attach importance to the contagious aspect of the problem, which has made atrophic rhinitis a scheduled disease in these countries. On the other hand the theory that the affection is not infectious but due to environmental, metabolic and/or nutritional deficiencies, mainly based on the quite numerous experiments in which transmissions of a possible infectious agent have failed, seems to be making headway as a tentative working hypothesis.

In the present study the following approach to the problem has been adopted and subjected to experiments. In a publication entitled "Complications in Connection with "Stress"-Reactions in Pigs", *Ludvigsen (1957)*, it has been suggested that a joint grouping of a number of apparently widely different disorders in pigs may be applied with some justification to disturbances in the adaptive properties of the organism. The main considerations of incorporating an affection like atrophic rhinitis within the framework of the general adaptation syndrome are based on the assumption that the surfaces of the organism, the skin, the respiratory tract, and the intestinal tract constantly are exposed to various influences from the surroundings, e.g. housing conditions, humidity, bacterial or infective environmental conditions, and feeding.

The integrity of the surfaces, which chiefly means the integrity of the different forms of epithelium of the surfaces, depends theoretically on two main factors: - 1) the origin and strength of the agent, and 2) the reaction of the surface against the respective agent.

The resistance of the exposed surface area depends to a wide extent on the general resistance of the organism as a whole, e.g. the adaptive property of the individual. The interaction between the adaptive capacity and the influences of the surroundings will take place in the contact area. The local reactions then depend on how strongly the surface area in question is exposed to the »stressor« and the ability of the organism to mobilize the adaptive system, e.g. the susceptibility of the organism to stress-reactions. If the organism is able to adapt itself to the condition, the

epithelium will remain intact; if not, the epithelium will react through a certain chain of reactions which is characteristic of allergic reactions in general.

The prime reaction is a pronounced vasodilatation, and venous and lymphatic stasis in the submucosa. The stasis is followed by oedemic infiltrations and exudation. Vascular disturbances and exudation are the precursors of degeneration and eventual destruction of the epithelial cells. The chain of reactions in question is, as mentioned, typical of non-specific stimuli in which cases allergic reaction is the most suitable term, but on the other hand reactions of the same type are well known in inflammations caused by infections.

Author's Investigations

From the hypothesis that atrophic rhinitis primarily is an allergic reaction, pigs suffering from severe turbinate atrophy, distortion of the snout, sneezing, and nasal hemorrhages have been subjected to an antiallergic treatment with A.C.T.H. and A.C.T.H. + corticoids.

Material and Technique

From the hypothesis that atrophic rhinitis primarily is an allergic reac-

The results of the treatments have been evaluated on the basis of their effect on the frequency of sneezing and nasal hemorrhages. In experiments Nos. 2 and 3 this evaluation has been supplemented by biopsies taken from the nasal mucous membrane before and after treatment in order to test the reaction of the membrane. The biopsies were carried out under narcosis (Nembutal 15-20 mg. per kg. of bodyweight).

With a view to examining the general metabolic disturbances, electrophoretic tests of the blood serum were made before treatment in experiment No. 1 and both before and after treatment in experiment No. 3.

Results

Experiment No. 1.

The experiment comprised 5 litter mates, all of which suffered from sustained diarrhoeas with dehydration during the weaning period. The diarrhoe ceased spontaneously without medicamentary treatment. Spontaneous sneezing occurred among the pigs and, when considered in connection with faintly recognizable shortenings of the snout, this seemed to indicate atrophic rhinitis. In the course of the following months all five pigs developed a typical chronic deforming atrophic rhinitis with a pronounced tendency towards nasal hemorrhages after the sneezing attacks. At an average weight of 80 kg. the pigs were treated with 20 i.u. of A.C.T.H. (Acton prolongatum) every other day for 14 days so that each animal was treated with altogether 140 i.u.

During the first three or four days of treatment no appreciable changes in the condition were observed. As from the fifth day the number of sneezing attacks was considerably reduced. The condition improved progressively so that the pigs were largely non-symptomatic as regards sneezing and nasal hemorrhages 8-9 days after the treatment had begun. The animals continued to be non-symptomatic until they were slaughtered eight days after completion of the treatment.

Experiment No. 2.

This experiment table 1, page 8 comprised two litter mates weighing 24.5 kg. and 41.2 kg. respectively. These pigs showed typical atrophic rhinitis symptoms and were treated in the same way as the pigs in experiment No. 1. The clinical symptoms of this experiment were similar to those of the preceding experiment. Three to five days after treatment had begun the number of sneezing attacks and nasal hemorrhages diminished, and the pigs were non-symptomatic during the last six days of the period of treatment.

Microphotograph 1 shows a picture of the nasal mucous membrane of *pig No. 45* before the A.C.T.H. treatment. The columnar epithelium has been extensively destroyed and the mucous membrane is an open wound. The rest of the columnar epithelium is strongly desquamated and the basal membrane has undergone dissolution.

Microphotograph 2 shows the mucous membrane after treatment has been completed. The epithelium is columnar. The free edge of the columnar cells is not completely even and well defined, and the ciliary membrane is only sporadically visible.

Microphotographs 3 and 4 show the corresponding results obtained in the case of *pig No. 47*. Desquamation of epithelium; indistinct delimitation of epithelium from submucosa before treatment; and after treatment considerable regeneration of columnar epithelium.

Freedom from symptoms was not permanent. Seven or eight days after treatment the pigs began to sneeze again. The recurrence of the affection was progressive so that, about three weeks after treatment stopped, the clinical status was the same as before treatment.

Experiment No. 3.

The eight pigs included in this experiment, table 1, page 8, weighed from 36 to 54 kg. and were all suffering from typical chronic atrophic rhinitis with distinct distortion of the snout. *Pig No. 11* died of fatal syncope (muscular degeneration) shortly after the narcosis.

Every other day the seven pigs were treated intramuscularly with 5 ml. of a combination of A.C.T.H. and corticoids consisting of Acton prolongatum: 150 i.u., Actocortin: 100 mg., Hydrocortisone acetate: 150 mg., dissolved in Viscoleo ad 100 ml.

This experiment progressed broadly in the same way as the two preceding experiments in which only A.C.T.H. was used. After the third injection the clinical picture changed noticeably. The sneezing attacks abated rapidly and finally ceased altogether, and nasal hemorrhages also stopped as the sneezing attacks became less frequent. As in experiment No. 2, the clinical effect was not permanent. Eight to fourteen days after treatment had ceased there was a relapse to the same clinical condition as before treatment.

The results of the microscopic examinations before and after treatment are shown in photographs Nos. 5-18.

In the case of pigs No. 12 and No. 15 biopsies could be taken only from vestibulum nasi on account of distortion of the snout. The most remarkable feature (photo No. 7) is the keratinization of the epithelium with loosening of the parakeratosis transformed outer layer of cells while the border between epithelium and submucosa is indistinct as a consequence of connective tissue and lymphocytic infiltrations. During the treatment the epithelium is apparently activated so that the process of keratinization becomes less conspicuous at the same time as an exfoliation of the parakeratotic layers is taking place (photo No. 8).

The same observations apply to pig No. 15 in respect to which photo No. 13 shows the parakeratotic epithelium prior to treatment, whereas photo No. 14 shows the activated epithelium during the regenerative exfoliation processes of the parakeratotic cells and epithelial layers after treatment.

Photos Nos. 9-18 show varying degrees of epithelial changes in the nasal cavities before treatment and the reaction of the mucous membrane after treatment had ceased. As was the case in experiment No. 2, it may be said generally of all the experimental animals that changes in the epithelia have been more or less pronounced; i.e., from being strongly desquamated, or having disappeared entirely, the epithelia have undergone very extensive processes of regeneration. The regenerative processes were least pronounced in pig No. 13 (photo No. 9 and 10), and, incidentally, this seems to corroborate the observation that the clinical effect of the treatment was least marked in respect to this pig. It is, however, worthy to note that the basal membrane seems to be restored after the treatment.

Experiment No. 4.

The experiment comprises two pigs the special anamnesis of which was that they have been the subject of experiments on the intestinal function. The experiments were carried out by means of laparotomy and sustained narcosis. After each pig had twice been subjected to the experiment, spontaneous sneezing occurred and became aggravated - however, the pigs did not bleed. Both pigs were given the same treatment as the pigs in experiment No. 3 (5 ml. intramuscularly) every other day till the sneezing symptoms disappeared. After three weeks there was a relapse.

Continued treatment caused the symptoms to disappear again, but a relapse ensued. Gradually pig No. 7 developed a moderate distortion of rostri. In this experiment no tests were made of the reaction of the nasal mucous membrane.

Electrophoretic Diagram of Serum in Atrophic Rhinitis

As mentioned, electrophoretic tests of the blood serum were carried out by means of free electrophoresis before treatment with A.C.T.H. in experiment No. 1, and before and after treatment with A.C.T.H. in experiment No. 3.

Fig. 1, 2 and 3 page 13 show the positive and negative sides respectively of a characteristic serum diagram of a normal pig (Fig. 1) and of one pig from each of the two experimental groups (Fig. 2 and 3). The nomenclature of the individual protein fractions is specified under Fig. 1.

In table 2 page 14 are shown the results of the planimetric calculations of the proportional share of the individual protein fractions of the total protein in the serum expressed in percentages. It appears from the table that, in normal pigs, albumin and globulins each account for abt 50 % of the aggregate protein quantity circulating in the blood. Of the globulins $\alpha_1 + \alpha_2$ account for abt 15 %, β_1 for abt 3.5 %, β_2 for abt 11 %, and $\gamma_1 + \gamma_2$ for abt 20 %. In the pigs with atrophic rhinitis there is a general shifting of the proportional interrelation between the two main fractions, albumin fractions having decreased to abt 33 % in experiment No. 1 and to abt 39 % in experiment No. 3. However, it should be noted that there is apparently greater variation in the individual results in the latter experiment. In both experiments the globulins have increased proportionally so as to total abt 67 % in experiment No. 1 and abt 61 % in experiment No. 3 of the circulating protein quantity. It will be seen from the table that alle globulin fractions have increased. The increase is most pronounced in $\alpha_1 + \alpha_2$ and $\gamma_1 + \gamma_2$ which rose to abt 20 % and 26 % respectively in experiment No. 1, and to abt 22 % and 23 % respectively in experiment No. 3 with quite considerable individual variations – particularly in the γ -group.

Discussion

Local tissue reactions, caused by disturbances in the mechanism of adaptation, are generally classified as allergies or allergic reactions. Allergic tissue reactions of the contact surfaces of the organism against the environment, including the mucous membrane in the nasal cavities, are characterized in the initial stage by a number of welldefined pathophysiological reactions. If the mucous membrane is subjected to some "stressor" or other, the mechanism of adaptation will be reflectorily activated by a mobilization of the adaptative endocrine systems. The mobilization of the pituitary-adrenal cortex axis plays an important part in this interaction between many different endocrine systems, because one of the primary

“protective reactions“ of the organism against any influence – whether it be systemic or local – is based on an increase of the concentration of corticoids in tissue fluids and tissues. If the adaptive endocrine systems are effectively mobilized, the “stressor“ which causes the activation will not produce any reactions in the nasal mucous membrane. If, for some reason or other, the organism is unable to mobilize its adaptive system, the “stressor“ will produce a reaction in the mucous membrane. The reactive processes in the mucous membrane presumably begin with a vasodilatation of the venous and lymphatic vessels. The venous stasis and the stasis in the lymphatic vessels are followed by oedemic infiltrations in the submucosa. The oedemic infiltrations, in combination with the oxygen deficiency entailed by the slower circulation of the blood, is presumably the initial stage of the dystrophic changes which result in a desquamation and progressive destruction of the protecting epithelial layer.

If atrophic rhinitis is considered primarily as an allergic reaction, it can hardly be doubted that the destruction and metaplasia which is described by several authors: – *Schofield and Jones* (1950), *Brion, Fontaine and Labie* (1957), *Björklund* (1958), and *Bendixen* (1958), as the primary pathologico-anatomical change in atrophic rhinitis, has set in according to the general principle for the course of an allergic reaction, and, if these changes in the initial stage of atrophic rhinitis are predominantly localized to conchae, this may be attributable to the particularly extensive diffusion of the venous plexus in these organs. It is therefore quite conceivable that an allergic reaction in the nasal mucous membrane will tend to dominate in these very organs.

The effect of A.C.T.H. and corticoids in atrophic rhinitis is due – as far as A.C.T.H. is concerned – to a stimulation of the adaptive capacity by mobilizing the corticoids of the adrenal cortex, whereas the effect of the parenterally introduced corticoids is independent of the adrenal cortex system of the organism itself. The increased corticoid level in tissue fluids and tissues in some way influences the circulation in the affected nasal mucous membrane so that vasodilatation is superseded by venous vasoconstriction. The vasoconstriction causes faster circulation of the blood, resorption of the oedema, and thereby an increase in the oxygen supply which possible is one of the principal conditions of regeneration of the mucous membrane. There seems to be some evidence that the curative effect of corticoids in the acute syndrome, dyspnoea, cyanosis, and hypothermia in “muscular degeneration“ in swine, *Ludvigsen* (1957 a & b), and the effect of A.C.T.H. and corticoids on terminal ileitis in swine, *Ludvigsen* (1958 c), and also the effect on paralytic ileus, *Ludvigsen* (1958 a), is based on the same general biological principle.

However, no permanent improvement of the condition occurs. The sneezing attacks and nasal hemorrhages recurred sometime time after treatment had ceased. In my opinion this observation emphazies the allergic

character of atrophic rhinitis as such a course is usual in chronic allergic diseases. Anti-allergic treatment will generally result in complete or comparative freedom from symptoms during the period of treatment and for a limited time after treatment has ceased, but subsequently there is a marked tendency towards a relapse with recurrence of the symptoms.

It can hardly be doubted that, serious cases of atrophic rhinitis, are complicated with profounder disturbances in the adaptive system of the organism. Thus *Björklund* (1958) points out that pigs with serious atrophic rhinitis symptoms often have violent attacks of dyspnoea in connection with slight exertion. It has already been mentioned that, in experiment No. 3, one of the pigs with atrophic rhinitis died while exhibiting this syndrome.

Metabolic disturbances are confirmed by the fact that, in chronic atrophic rhinitis, distinct changes occur in the electrophoretic blood diagram as a change takes place in the percentual distribution of the fractions of albumin and globulins table 2, page 00. From constituting abt 50 % of the total quantity of protein circulating in the blood, the albumin has dropped to abt 33 % in experiment No. 1 and to abt 39 % in experiment No. 3, in accordance with a corresponding increase in the globulins. The increase in globulins comprises all fractions, but the increase is greatest in the case of fractions α and γ . In human medicine it is a generally accepted view that an increase in α_1 and α_2 is indicative of a tissue destruction. This is quite conceivable in connection with chronic atrophic rhinitis as *Björklund* (1958), among others, has demonstrated disturbances in the epiphysial lines of the bones and in the joints which were of the same nature as the disturbances in the transformation into osseous tissue of the cartilage in the snout. The increase in γ fractions may also be explained by destruction of certain tissues, but may also be indicative of a formation of antibodies. Seen from this viewpoint the increase in γ fractions to 27 %, as compared with normally abt 19 %, may well be a manifestation of the fact that an infection forms part of the pathological picture in experiment No. 1, and this is not inconceivable since, at weaning, the five pigs in the experiment were suffering from disturbances of the intestinal function with sustained diarrhoea although the diarrhoea, abated without medicamentary treatment. In experiment No. 3 there has only been a very moderate average increase to abt 21 %, but the spread among the three animals is very considerable, the γ fractions constituting from abt 16 to 27.7 %. In this experiment the increase in $\alpha_1 + \alpha_2$ is more evident, this fraction being 22.4 % as compared with abt 15 % in the control material. It may be difficult to interpret the changes in the blood diagram if the pathological picture of the atrophic rhinitis is or has been complicated by secondary infections. However, some unpublished investigations on various adaptational diseases in pigs show essentially similar changes in the electrophoretic

diagram, and so I consider that these changes reflect a number of metabolic disturbances which must be viewed on the background of disturbances in the mechanism of adaptation.

Although the treatment with A.C.T.H. and corticoids in experiment No. 3 resulted in regeneration of the epithelium of the snout and in freedom from symptoms, this treatment has not had any influence on the electrophoretic diagrams of the experimental animals. It is difficult to explain why no effect has been observed. It may be a question of dosage or the duration of treatment, but it does not seem improbable, on the other hand, that the general disturbance in the mechanism of adaptation has been so profound that there has not been any response to treatment. The relapse which occurs after treatment has stopped must probably be viewed on the background of the profound disturbance in the mechanism of adaptation as a whole.

As mentioned, the allergic reaction in the mucous membrane of the snout is followed by destructive changes in the epithelium. In principle this destruction of the protecting epithelial layer entails greatly increased possibilities of the extension of bacteria growth into the deeper-lying tissues. When considering the close contact which constantly exists between the nasal mucous membrane and the bacterial flora of the environment, as pigs continuously use their snouts to root about in the environment, the possibilities of infection through an already damaged nasal mucous membrane will increase. The extent to which an infection will influence the course of the disease will depend on the nature and pathogeny of the bacterial flora under the existing conditions. Secondary infections will thus play an important rôle what has been pointed out by several authors, including *Bendixen* (1957, 1958) and *Björklund* (1958).

Another circumstance which speaks against atrophic rhinitis being primarily infectious is that the introduction of the Swedish health inspection scheme has resulted in a marked drop in e.g. pneumonia in the controlled herds without any simultaneous reduction in the frequency of atrophic rhinitis, whereas an improvement of the housing climate in the case of two breeding herds resulted in an abatement of atrophic rhinitis, *Björklund* (1958). The many unsuccessful attempts at transmitting the disease, as well as the fact that it is seldom a single bacterial strain but generally a mixed population of the environmental bacterial flora which is found in the damaged tissue, also point in the same direction.

Naturally this does not leave out of account that certain bacteria or viruses may directly induce an outbreak of atrophic rhinitis so as to give the impression that atrophic rhinitis is of a distinctly infectious nature, e.g. the "bull-nose" in Canada as described by *Connell* (1945). This is presumably connected with the circumstance that, under particularly favourable conditions, these bacterial and virus strains can themselves primarily provoke the allergic reaction in the nasal mucous membrane which is the

principal condition of the development of the manifest symptoms of atrophic rhinitis.

Regarded from these points of view, the author can endorse the opinion which has found expression in literature, i.e. that *it is possible to induce atrophic rhinitis by means of one or more bacterial strains without the bacteria concerned being the cause of the atrophic rhinitis*, but in cases where atrophic rhinitis is transmitted artificially the primary condition must be that transmission impairs the mechanism of adaptation or that the disease is transmitted to an organism that is already impaired.

This seems to provide a reasonable explanation of *Gwatkin's* (1955) conclusion that an experimental transmission of infection is only possible with young animals, whereas transmission is not possible in the case of older animals, as it is most often the mechanism of adaptation of young animals which is impaired.

In principle I am able to accept *Björklund's* conclusion that some importance must be attached to disturbances in the mechanism of adaptation, but whereas *Björklund* is of the opinion that the overburdening of the metabolic processes primarily affects the cartilage and bone structures of the snout, I consider that atrophic rhinitis begins primarily as an allergic reaction in the nasal mucous membrane if the adaptational mechanism is impaired.

A classification of atrophic rhinitis as a disease in the mechanism of adaptation would, in my opinion, not only serve to give the disease a more appropriate place in pathology, but it would also seem to provide a more reasonable explanation of the occurrence of atrophic rhinitis in pigs of Danish Landrace. The incidence of alarm reactions, as a sign of the failure of the mechanism of adaptation, is a well-known phenomenon – especially when pigs are subjected to e.g. muscle activity, *Ludvigsen* (1957 a, 1957 b). The so-called “muscular degeneration“ is one of the macroscopic manifestations of alarm reactions. Investigations of the incidence of varying degrees of “muscular degeneration“ show that it may broadly be assumed that there are all degrees of alarm reactions in abt 40 % of the material, *Ludvigsen* (1958 b).

Bendixen's (1958) investigations seem to indicate a remarkable incidence of atrophic rhinitis, it being only possible to characterize 31.9 % of the heads examined out of a material comprising 3571 pigs, as anatomically completely normal when the heads examined are grouped according to the degree of anatomical changes. If we leave out the group denoted by ?, which constitutes 28.4 %, we come to the result that 39.7 % of the pigs examined show unmistakable symptoms of the anatomic changes in the nasal cavities which are characteristic of atrophic rhinitis, irrespective of the fact that there were clinical symptoms of atrophic rhinitis only in 3–4 % of the material. If the tendency to alarm reactions is correlated with the incidence of atrophic rhinitis in cases in which anatomic changes

in the nasal cavities have been conclusively demonstrated, there seems spontaneously to be a remarkable concordance between the disposition to atrophic rhinitis and the disposition to "muscular degeneration". This should not be taken to mean that all pigs with atrophic rhinitis are also suffering from "muscular degeneration", but the two diseases are each in their own way a sign of a widely diffused predisposition to local as well as to systemic reactions which may have the common characteristic of being due to disturbances in the mechanism of adaptation which, in turn, indicate that it is difficult for the organism to adapt itself to the various influences to which it is subjected both in health and in disease.

In the author's opinion the entire problem relative to diseases attendant on disturbances in the mechanism of adaptation in pig breeding is bound up with the selective development of quickly growing and highly meat-producing pig breeds as there seems to be a certain proportionality between higher daily weight gain, predisposition to increased protein synthesis (high meatiness) on the one hand and the incidence of "muscular degeneration" as a sign of a weakened mechanism of adaptation on the other hand, *Ludvigsen* (1955 and 1957 c). As far as atrophic rhinitis is concerned these findings are supported by the fact that *Björklund* (1958) observed that the daily growth of pigs with slight atrophic rhinitis changes was greater than that of normal pigs. It is presumably this complex which has given rise to the assertion – particularly among adherents of the infection theory – that atrophic rhinitis in some countries is of Danish origin.

On the other hand it can hardly be doubted that a weakening of the mechanism of adaptation is not only a selection problem but also largely dependent on nutrition.

Bendixen (1958) is of the opinion that vitamin deficiency plays a rôle in the pathogeny of atrophic rhinitis, and that the widespread occurrence of atrophic rhinitis in Denmark is due to deficiency of vitamins A and D. The "epithelium-protecting" effect of vitamin A is well known. However, investigations have shown that vitamin A plays a rôle in the synthesis of corticoids in the adrenal cortex. To this may be added that it is the experience of many practising veterinary surgeons that preventive treatments with vitamin A retard the development of fresh cases of atrophic rhinitis in affected herds, whereas vitamin A has no therapeutic effect when once the atrophic rhinitis changes have become manifest. If it is a question of pure vitamin A, it might reasonably be expected that therapeutic doses would result in restoration to health.

Consequently there may be good reason to attach some importance to vitamin A in connection with the pathogeny of atrophic rhinitis. Presumably the most reasonable explanation of the effect of vitamin A is that it plays a part in the mechanism of adaptation so that vitamin A deficiency will also be able to provoke allergic reactions in mucous membranes. It is quite conceivable that the question of atrophic rhinitis changes in the fetal stage must be viewed on this background.

As mentioned, atrophic rhinitis is often complicated by inflammatory processes, these being most pronounced in the organs of the thoracic cavity. Many of these complications can in all probability be explained on the basis of the same pathogenetic fundamental principles as atrophic rhinitis. A conclusion which immediately seems to suggest itself is that pneumonia, which is the most frequent complication in atrophic rhinitis, in principle exhibits the same pathogeny as atrophic rhinitis, i.e. that the primary lesion is an allergic reaction in the bronchi and pulmonary epithelium similar to the allergic reaction in the nasal mucous membrane. Once the allergic reaction is manifest, the chance of secondary infection and development of inflammatory processes will be greatly enhanced, which in turn means that the environmental conditions will have a decisive influence on the character of the changes.

In favour of this view is also the fact that the bacterial flora found in connection with these pneumonias varies considerably. It is true that certain strains, e.g. those in the Pasteurella group, seem to occur more frequently than others, but, on the whole, it is very difficult to attribute any specific pneumonic effect to a few individual bacterial strains.

Conclusion

In my opinion regeneration of the damaged epithelium in the nasal cavities, with the resultant cessation of sneezing attacks and nasal hemorrhages, during treatment with A.C.T.H. and A.C.T.H. + corticoids of pigs affected by chronic atrophic rhinitis opens up certain – hitherto unheeded – perspectives relative to the evaluation of the treatment supporting the hypothesis that atrophic rhinitis must primarily be considered a disease induced by disturbances in the mechanism of adaptation. Classified under this category of diseases, the primary changes in the epithelium of the nasal cavities characterizing atrophic rhinitis must be regarded as an allergic reaction which is due to the organism being unable, by mobilizing its adaptive system, to parry the influences to which e.g. the nasal mucous membrane is exposed by the environmental conditions – particularly in poorly ventilated pens with a high degree of humidity and low hygienic standard. Invasion by the environmental bacterial strains through the damaged nasal mucous membrane may – depending on the virulence of the bacteria – influence the clinical course, but the principal cause of the widespread occurrence of atrophic rhinitis in Denmark must be viewed on the background of a gradual weakening of the adaptation of the Danish Landrace in the course of time; a question which is not only closely connected with selection, but also with the resultant increasing demands in respect to optimal nutritional and environmental conditions.

Noter.

Forfatteren ønsker her at bringe sin tak til en række enkeltpersoner og institutioner, som yderst velvilligt har medvirket til forsøgenes gennemførelse:

Afdelingsforstander cand. polyt. A. Birch-Andersen og dr. med. Inger-Louise Marner, Biofysisk Afdeling, Statens Seruminstitut for udførelsen af de elektroforetiske blodundersøgelser, dr. med. Emil Vermehren, Frederiksberg chemiske Fabriker A/S for de i forsøgene anvendte A.C.T.H. og corticoidpræparater, fabrikant, godsejer Sv. Bergsøe, Astrup pr. Jyderup for udlån af forsøgsdyr, samt dyrlæge L. E. Lindegaard, Den kgl. Veterinær- og Landbohøjskoles afdeling for Obstetrik og Gynækologi for udførelsen af mikrofotografierne.

Litteratur.

- Bendixen, H. C.* (1957): Veterinære problemer i forbindelse med sygelige tilstande hos unge svin med særligt henblik på dystrofiske forandringer i svinets næsehule. Medlemsbl. f.D.d. Dyrlægefor. 40 : 93.
- Bendixen, H. C.* (1958): Iagttagelser vedrørende kronisk dystrofisk rhinitis hos svinet. VIII. Nord. veterinärmötet. Helsingfors.
- Björklund, N. E.* (1958): Atrophic Rhinitis of Pigs. Diss. Stockholm.
- Brænd, A. & J. Ch. Flatla* (1954): Rhinitis infectiosa atrophicans hos grise. Nord. Vet. Med. 6 : 81.
- Brion, A., M. Fontaine et Ch. Labie* (1957): La Rhinite Atrophique du Porc. Rec. Med. Vet. Tome 12 : 1035.
- Böttcher, H.* (1941): Die Schnüffelkrankheit, ihre Ursache und Verhütung. Z. f. Schweinezucht. 48 : 251.
- Clausen, Hj. & Nørtoft Thomsen* (1956): 45. beretning om sammenlignende forsøg med svin fra statsanerkendte avlscentre. 296. ber. fra forsøgslaboratoriet, København.
- Connell, R.* (1945): A Disease Called »Bullnose« Occurring in Swine in Prairie Provinces. Can. J. comp. Med. 9 : 224.
- Franque, Dr.* (1830): Was ist die Schnüffelkrankheit? Z. f. die gesamt. Tierheilk. Heft. III/VII., 75.
- Gendreau, L. A.* (1948): Field Observations on Infectious Swine Rhinitis. Can. J. of comp. Med. 12 : 291.
- Gwatkin, R.* (1955): A Discussion on Atrophic Rhinitis of Swine with Special Reference to Recent Work in Canada. Vet. Rev. and Annot. 1 : 2, 55.
- Gwatkin, R.* (1958): Infectious Atrophic Rhinitis of Swine. Adv. in Vet. Sci. 4 : 211.
- Hoflund, S.* (1937): Orientering över sjukdommen nyssjuka (rhinitis chronica atrophicans) hos svin ur klinisk synspunkt. Sv. Vet. Tidskr. 42 : 189.
- Jensen, C. O.* (1916): Om Snøvlesyge hos Svinet. Månedskr. f. dyrlæger 28 : 277.
- Jensen, C. O.* (1933): Über die Rhinitis chronica atrophicans des Schweines. Acta pathol. et microbiol. Scänd. Suppl. XVI, 172.
- Johnson, T. K., J. F. Bone and J. E. Oldfield* (1955): Atrophic Rhinitis in Swine. North. Amer. Vet. 36 : 191.
- Jones, T. L.* (1947): Rhinitis in Swine. Agric. Inst. Rev. 2 : 274.

- Kerruish, D. W.* (1956): Atrophic Rhinitis in Pigs other than Landrace. *Vet. Rec.* 68 : 541.
- Kernkamp, H. C. H.* (1952): Infectious Atrophic Rhinitis. *North. Am. Vet.* 33 : 88.
- Kilchspurger, G.* (1956): Zur Differenzierung einiger klinischer Begriffe beim Schwein. *Schweiz. Arch. Tierheilk.* 98 : 76.
- Koch, W., W. Jöchle und K. H. Kalb* (1958): Zur Frage der Erbllichkeit der Schnüffelkrankheit. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 24 : 681.
- Krage, P.* (1934): Beitrag zur Aetiologie der Schnüffelkrankheit (Osteodystrophia deformans) der Schweine. *Tierärztl. Rdsch.* 40 : 317.
- Krage, P.* (1937): Das Auftreten der Schnüffelkrankheit bei Schweinen in Ostpreussen und deren Bekämpfung. *Dtsch. tierärztl. Wschr.* 45 : 129.
- Kristjansson, F. K. and R. Gwatkin* (1955): The Effect of Infectious Atrophic Rhinitis on the Weight per Age in Swine. *Can. J. Agric. Sci.* 35 : 139.
- Lowe, Y. S., R. A. Morton and R. G. Harrison* (1953): Aspects of Vitamin A Deficiency in Rats. *Nature.* 172 : 716.
- Ludvigsen, J.* (1955): Undersøgelser over den såkaldte »muskeldegeneration« hos svin. 284. beret. fra forsøgslaboratoriet, København.
- Ludvigsen, J.* (1957a): Akuter Hertod und Skelettmuskelentartung des Schweines. *Arch. f. exptl. Vet.-Med.* XI. 198.
- Ludvigsen, J.* (1957b): On the Hormonal Regulation of Vasomotor Reactions during Exercise with Special Reference to the Action of Cortical Steroids. *Acta Endocrinol.* Vol. XXVI. 406.
- Ludvigsen, J.* (1957c): Complications in Connection with »Stress« Conditions in Pigs. *Medlemsbl. f.D.d. Dyr lægefor.* 7 : 1.
- Ludvigsen, J.* (1958a): Allergisk betingede lidelser hos svin. *Ugeskr. f. Landmænd* nr. 23 og 26.
- Ludvigsen, J.* (1958b): Den genetiske og den ernæringsbetingede »muskeldegeneration«. *Ugeskr. f. Landmænd* nr. 47 og 48.
- Ludvigsen, J.* (1958c): Allergisk betingede lidelser i tarmkanalen hos svin. VIII. Nord. veterinärmøtet. Helsingfors.
- Ludvigsen, J.* (1958d): Et bidrag til den paralytiske ileus' pathogenese og behandling. *Medlemsbl. f.D.d. Dyr lægefor.* 11 : 312.
- Ludvigsen, J.* (1959): Stress-problemer i veterinærmedicinen. *Medlemsbl. f.D.d. Dyr lægefor.* 13 : 1.
- Phillips, C. E.* (1946): Infectious Rhinitis in Swine (Bull Nose). *Can. J. of comp. Med.* 10 : 33.
- Phillips, C. E., H. F. Longfield and J. E. Miltimore* (1948): Porcine Infectious Rhinitis Experiments. *Can. J. of comp. Med.* 12 : 268.
- Radtke, G.* (1938): Untersuchungen über die Ursache und das Wesen der Schnüffelkrankheit des Schweines. *Arch. f. Wissenschaft. u. prakt. Tierheilk.* 72 : 371.
- Schofield, F. W. and T. L. Jones* (1950): The Pathology and Bacteriology of Infectious Atrophic Rhinitis. *J. of Am. Vet. Med.* 116 : 120.
- Schneider, Ad.* (1878): Über die sogenannte Schnüffelkrankheit der Schweine. *Dtsch. Z. f. Tiermed.* 4 : 183.
- Shumann, R. D., J. S. Andrews and F. L. Earl* (1956): Atrophic Rhinitis in Swine. *Yearbook of Agric.* 350.
- Shumann, R. D. and F. L. Earl* (1956): Atrophic Rhinitis VII. *J.A.M.V.A.* 129 : 220.
- Switzer, W. P.* (1956): Studies on Infectious Rhinitis V. *Am. J. Vet. Res.* 17 : 478.
- Thunberg, E. och B. Carlström* (1940): Om nyssjuka hos svin från epizootisynspunkt. *Skand. Vet. Tidskr.* 30 : 711.