

Primär värksvaghet hos hund

ANN-SOFIE LAGERSTEDT, leg veterinär, VMD, professor, specialist i hundens och kattens sjukdomar, specialist i kirurgi och
RAGNVI HAGMAN, leg veterinär, VMD*

Det här är den fjärde delen i serien "Forskning Hundavel" som startade i SVT nr 6/12. Denna gång riktas fokus mot två sjukdomar som drabbar tikar: primär värksvaghet och pyometra.



forskning
hundavel

Förlossningskomplikationer, dystoki, drabbar ca 15 procent av alla dräktiga tikar enligt studier som utförts vid SLU (1, 2, 3). Problemet varierar dock stort mellan olika hundraser från att i princip vara obefintlig till nära 100 procent av förlossningarna. Den vanligaste orsaken är primär värksvaghet, som omfattar drygt 70 procent av fallen (4).

ORSAKER TILL PRIMÄR VÄRKSVAGHET

Med primär värksvaghet avses otillräckligt värkarbete för att föda valpar hos tikar med normala förlossningsvägar och där fostren är av normal storlek (6). Orsakerna är i de flesta fall oklara. Värksvaghet förekommer inom vissa linjer och hos flera generationer tikar vilket talar för att defekten är ärftlig (7) (Figur 1). Vi vet också att det krävs ett väl fungerande myometrium med tillräckliga koncentrationer av kalcium för att värkarbetet ska fungera. Det är också väl känt att hormonerna oxytocin, östrogen, progesteron och prostaglandin har stor betydelse vid valpningen (6, 9). Det är därför troligt att hormon- och kalciumkoncentrationerna i vissa fall kan vara felaktiga hos tikar med primär värksvaghet. I livmodern finns t ex flera olika



FIGUR 1. Värksvaghet förekommer inom vissa linjer och hos flera generationer tikar, vilket talar för att defekten är ärftlig. Här resultatet av en lyckad behandling.

receptorer som har betydelse för kontraktionerna i myometriet och som kan påverka varandra. Exempelvis minskar oxytocinets effekt på livmodern då beta-2-adrenoreceptorerna stimuleras. Dessa receptorer stimuleras av adrenalin medan noradrenalin stimulerar alfa-1-adrenoreceptorer som ökar myometriellernas känslighet. Antalet oxytocinreceptorer ökar under den senare delen av dräktigheten och i samband med att värkarbetet startar ser man också en ökning i blodkoncentrationen (1, 2, 3, 8). Hypokalcemi anges i flera textböcker som en trolig orsak till primär värksvaghet. Vid SLU har vi dock visat att serumkoncentrationen av kalcium hos hundar

med primär värksvaghet inte alltid är lägre än hos hundar med normala livmoderkontraktioner (1, 2, 3).

Värksvaghet kan ses hos gamla tikar, feta tikar och tikar med nedsatt allmäntillstånd, vilket visar att även ålder, nutritionell status och allmäntillstånd har en viss betydelse. Primär värksvaghet ses också hos tikar som bär på få valpar, alternativt döda valpar, vilket inte ger tiken den stimulans hon behöver för att initiera förlossningen.

Bergström och medarbetare redovisade i en studie från 2006 (2) att förlossningskomplikationer framför allt sågs hos dvärghundsraser och hos de mycket storväxta raserna. Skotsk terrier ►

- var en av raserna med hög risk för dystoki. Ett skäl till förlossningsproblem hos denna ras är att vissa individer har en dorsoventral platt pelviskanal vilken sannolikt ökar risken för en obstruktiv dystoki (5). I Bergströms studie ingick inte de brakycefala raserna. Andra författare har dock visat att dessa har mycket stora problem med dystokier. Hos bostonterrier, engelsk bulldog och fransk bulldog blir minst hälften av de dräktiga tikarna förlösta med kejsarsnitt (Figur 2). Motsvarande siffra för boxer är en fjärdedel och för mops något lägre. Tidigare har angetts att problemen beror på valparnas stora huvuden och breda skuldror vilka skulle försvåra passagen genom bäckenhålan. Vid sammanställningar av dessa rasers valpningar framgår att även här är den vanligaste orsaken till dystoki primär värksvaghet vilket då inte kan förklaras av utseendet på valparna.

BEHANDLING AV PRIMÄR VÄRKS- SVAGHET HOS HUND

I Sverige behandlas vanligen värksvaga tikar med kalciumboroglykonat som ges långsamt intravenöst. Behandlingen kompletteras med oxytocin som ges i låga doser upprepade gånger för att efterlikna den kroppsegna pulsatila frisättningen. Hos tikar som inte har låga kalciumvärden räcker det sannolikt att bara behandla med oxytocin. Detta har bland annat visats vid SLU där tikar med primär värksvaghet delades in i

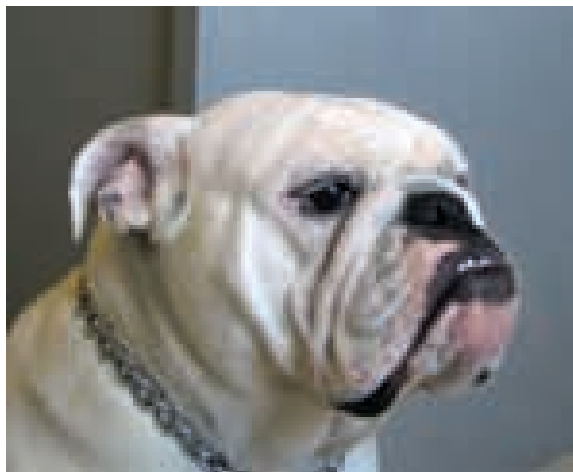


FOTO: MIBALIEZ

FIGUR 2. Hos bostonterrier, engelsk bulldog (bilden) och fransk bulldog blir minst hälften av de dräktiga tikarna förlösta med kejsarsnitt.

två behandlingsgrupper där den ena behandlades med kalcium och oxytocin och den andra med enbart oxytocin. Resultaten från studien visade ingen signifikant skillnad mellan behandlingsmetoderna (1, 2, 3). Samma studie visade också att vissa tikar inte svarade på behandling med oxytocin vilket kan bero på receptorerna i myometriet. De flesta tikarna hade hyperglykemi vilket förmodligen är sekundärt till höga kortisolvärden som ses vid normala förlossningar.

Kejsarsnitt utförs om medicinsk behandling inte har effekt eller om valparna av olika skäl inte kan passera förlossningsvägarna. Av hundar med dystoki genomgår ca 60 procent kejsarsnitt på grund av utebliven effekt (1, 2, 3).

AKTUELL STUDIE

För att undersöka vilka genetiska faktorer som kan vara av betydelse för utvecklingen av primär värksvaghet har en forskningsstudie påbörjats vid SLU i Uppsala. I detta projekt kommer arvsmassan (DNA) i blodet att studeras hos tikar med primär värksvaghet. Dessa kommer att jämföras med arvsmassan från friska tikar som används som kontrollgrupp. Blodprover kommer att samlas under 2012 och 2013 och lagras i SLUs biobank. Proverna analyseras genetiskt, så kallad genome wide association (GWA), med en metod som kan identifiera områden i arvsmassan som skiljer sig mellan de hundar som är pre-

disponerade att utveckla dystopi och de som är relativt motståndskraftiga. Dessa områden i arvsmassan studeras sedan mer detaljerat för att avgöra vilka gener som är inblandade och om eventuella mutationer i dessa gener kan bidra till att sjukdomen utvecklas. Troligen är ett flertal gener involverade vid dystoki. Resultaten kommer förhoppningsvis att leda till att vi på sikt kan minska andelen tikar med förlossningsproblem.

Referenser

1. Bergström A, Fransson B, Lagerstedt A-S & Olsson K. Primary uterine inertia in 27 bitches: aetiology and treatment. *J Small Anim Pract*, 2006, 47, 8, 456–460.
2. Bergström A, Nodvedt A, Lagerstedt A-S & Egenvall A. Incidence and breed predilection for dystocia and risk factors for cesarean section in a Swedish population of insured dogs. *Vet Surg* 2006, 35, 786–791.
3. Bergström A, Fransson B, Lagerstedt A-S, Kindahl H, Olsson U & Olsson K. Hormonal concentrations in bitches with primary uterine inertia. *Theriogenology*, 2010, 73, 8, 1068–1075.
4. Darwelid AW & Linde-Forsberg C. Dystocia in the bitch: A retrospective study of 182 cases. *J Small Anim Pract*, 1994, 35, 402–440.
5. Eneroth A, Linde-Forsberg C, Uhlhorn M & Hall M. Radiographic pelvimetry for assessment of dystocia in bitches: a clinical study in two terrier breeds. *J Small Anim Pract*, 1999, 40, 257–264.
6. Feldman EC & Nelson WN. *Canine and feline endocrinology and reproduction*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 2004.
7. Linde-Forsberg C & Eneroth A. Abnormalities in pregnancy, parturition and the periparturient period. In: Ettinger SJ, Feldman EC, eds. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*, 5 ed. Philadelphia, WB Saunders, 2000, 1527–1539.
8. Olsson K, Bergström A, Kindahl H & Lagerstedt A-S. Increased plasma concentrations of, vasopressin, oxytocin, cortisol and the prostaglandin F2alpha metabolite during labour in the dog. *Acta Physiologica Scandinavica*, 2003, 179, 3, 281–287.
9. Versteegen-Onclin K & Versteegen J. Endocrinology of pregnancy in the dog: a review. *Theriogenology*, 2008, 70, 291–299.

*ANN-SOFIE LAGERSTEDT, leg veterinär, VMD, professor, specialist i hundens och kattens sjukdomar, specialist i kirurgi, Institutionen för kliniska vetenskaper, smådjur, SLU, Box 7052, 750 07 Uppsala.

RAGNVI HAGMAN, leg veterinär, VMD, Institutionen för kliniska vetenskaper, smådjur, SLU, Box 7052, 750 07 Uppsala.

Sugen på nytt jobb?

På veterinärförbundets hemsida www.svf.se hittar du såväl fasta tjänster som kortare vikariat under rubriken "Jobbtorget". Gå dit och titta redan idag!

Pyometraprojektet

RAGNVI HAGMAN, leg veterinär, VMD och
ANN-SOFIE LAGERSTEDT, leg veterinär, VMD, professor,
specialist i hundens och kattens sjukdomar, specialist i kirurgi*

I genomsnitt drabbas en fjärdedel av alla svenska tikar av livmoder-inflammation, pyometra, innan de uppnått tio års ålder. Lidandet toppar listan över de hundsjukdomar som oftast registreras hos djurförsäkringsbolaget Agria.



forskning
hundavel

Livmoder-inflammation toppar listan över de hundsjukdomar som oftast registreras hos djurförsäkringsbolaget Agria (1). Sjukdomsrisker skiljer sig mycket mellan olika raser. Detta tyder på att ärftliga faktorer är viktiga för utvecklingen och en ny forskningsstudie syftar till att närmare utreda vilka dessa faktorer är.

Pyometra är en hormoninducerad bakterieinfektion i livmodern som drabbar främst medelålders eller äldre tikar under perioden efter löpning (10) (Figur 1). Vanliga symtom är nedsatt allmäntillstånd och aptit, att tiken dricker och kissar mer än vanligt, variga flytningar från könsvägarna och ibland kräkningar eller feber. Infektionen i livmodern, eller bakterieprodukter, kan initiera en generell inflammation eller blodförgiftning (sepsis) med risk för att sjukdomen snabbt förvärras och till och med kan leda till chock eller plötslig död (7, 8).

BEHANDLING

Den säkraste och bästa behandlingen är ovariohysterectomi, så fort som tikens allmäntillstånd är stabilt nog. I lindriga fall finns det vissa enbart medicinska

alternativ för behandling för att behålla tikens fertilitet. Icke-kirurgisk behandling medför dock risk för återfall vid efterföljande löpningscykler då sjukdomen har sin grund i en livmoder som är mottaglig för infektion. Eftersom tikens egna bakterier orsakar infektionen i livmodern smittar inte sjukdomen mellan hundar (4, 5, 6).

Risken för att utveckla pyometra skiljer sig mycket mellan olika raser och ras är därmed en betydande riskfaktor (3, 9). Sjukdomen är något vanligare hos tikar som inte har haft valpar, men resultaten av en nyligen publicerad studie tyder på att inverkan av riskfaktorer och skyddande faktorer kan skilja sig mellan olika hundraser (5). Att ha haft valpar visades i den studien vara skyddande för vissa raser, men inte för andra (Figur 2). Inverkan av olika riskfaktorer är därmed något som kräver ytterligare studier för att utreda.

Enligt resultaten av en svensk epidemiologisk studie drabbas en fjärdedel av alla svenska tikar av pyometra innan de uppnått tio års ålder (3). Det visades där att risken skiljde sig mycket mellan olika raser och att vissa raser drabbades vid yngre åldrar än andra. Hos t ex berner sennenhund, collie och rottweiler drabbar närmare hälften av alla tikar av pyometra före tio års ålder, medan i andra raser, t ex beagle och tax, utvecklar endast en tiondel sjukdomen inom samma åldersintervall.

Resultaten tyder på att det finns ärftliga faktorer av stor betydelse för sjukdomsutvecklingen. Om dessa faktorer är kopplade till funktioner inom immunförsvar, infektionskänslighet, endokrina funktioner eller något annat som inverkar på sjukdomsutvecklingen är fortfarande okänt. Hos gnagare vet man att



FOTO: SUZANNE FREDRIKSSON

FIGUR 1. Pyometra drabbar främst medelålders eller äldre tikar under perioden efter löpning.

vissa stammar är mer känsliga för infektion av livmodern än andra och många gener är kraftigt uppreglerade (aktiverade) i livmodervävnaden hos tikar med pyometra (2, 4, 5, 6).

FORSKNINGSTUDIEN

För att undersöka vilka genetiska faktorer som skulle kunna vara av betydelse för sjukdomsutvecklingen av pyometra har en större forskningsstudie påbörjats i samarbete mellan SLU, Uppsala Universitet och Broad Institute i USA (www.hunddna.se). I detta projekt studeras arvsmassan (DNA) i blodet hos tikar som blivit diagnostiserade med sjukdomen före åtta års ålder (sjukdomsgrupp) och jämförs med arvsmassan från äldre tikar som ännu inte insjuknat (frisk kontrollgrupp). Provinsamlingen har fungerat utmärkt tack vare enormt positiv respons från hundägare och veterinärer som ställt upp och skickat prover till SLUs biobank. Vi har samlat in pro- ➤



FIGUR 2. Att ha haft valpar kan vara skyddande för vissa raser men inte för andra, enligt en aktuell studie.

är så vanlig just i vissa raser eller varför vissa individer drabbas. Förhoppningsvis kan de även leda till att vi i framtiden kan avla fram en hundpopulation som är mindre benägen att utveckla pyometra. Detta vore i så fall en hälsovinst som medför en friskare och bredare avelsbas genom fler intakta tikar och framför allt minskat lidande för ett stort antal hundar och deras ägare.

Referenser

1. Agria. Tio vanligaste orsakerna till veterinärbesök. Hämtad 6 augusti 2012 från www.agria.se
2. Brossia LJ et al. Interstrain differences in the development of pyometra after estrogen treatment of rats. *J Am Assoc Lab Anim Sci*, 2009, 48, 5, 517–520.
3. Egenvall A et al. Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. *J Vet Intern Med*, 2001, 15, 6, 530–538.
4. Hagman RE, Rönnberg E & Pejler G. Canine uterine bacterial infection induces upregulation of proteolysis-related genes and downregulation of homeobox and zinc finger factors. *PLoS One*, 2009, 4, 11, 8039.
5. Hagman R, Lagerstedt A-S, Hedhammar Å & Egenvall A. A case-control study of potential risk-factors for canine pyometra. *Theriogenology*, 2011, 75, 7, 1251–1257.
6. Hagman R & Kühn I. *Escherichia coli* strains isolated from the uterus and urinary bladder of bitches suffering from pyometra; comparison by restriction enzyme digestion and pulsed-field gel electrophoresis. *Vet Microbiol*, 2002, 84, 143–153.
7. Hardy R & Osborne C. Canine pyometra: pathophysiology, diagnosis and treatment of uterine and extrauterine lesions. *J Am Anim Hosp Assoc*, 1974, 10, 245–268.
8. Marretta SM, Matthiesen DT & Nichols R. Pyometra and its complications. *Probl Vet Med*, 1989, 1, 1, 50–62.
9. Niskanen M & Thrusfield MV. Associations between age, parity, hormonal therapy and breed, and pyometra in Finnish dogs. *Vet Rec*, 1998, 143, 18, 493–498.
10. Sandholm M, Vasenius H & Kivisto AK. Pathogenesis of canine pyometra. *J Am Vet Med Assoc*, 1975, 167, 11, 1006–1010.

► ver både från tikar som drabbats av pyometra och från friska kontrolltikar i raserna labrador retriever, golden retriever och schäfer. I biobanken renas sedan DNA från blodet varefter materialet sparas i frys.

Hittills har 500 prover i pyometra-projektet skickats för genetisk analys, genome wide association (GWA). Med den analysen kan man identifiera områden i arvsmassan som skiljer sig mellan de hundar som är predisponerade att utveckla sjukdomen (fått pyometra vid tidig ålder) och de som är relativt sett motståndskraftiga (inte utvecklat pyo-

metra vid hög ålder). Dessa områden i arvsmassan studeras sedan vidare i detalj för att avgöra vilka gener som är inblandade och om någon eller några mutationer i generna kan bidra till att sjukdomen utvecklas. Troligen är ett flertal gener involverade i utvecklingen av pyometra och det är även högtintressant att studera funktionen av dessa.

Om generna har betydelse för utvecklingen av allvarliga bakterieinfektioner kan resultaten också vara värdefulla för andra djurslag och människa. Resultaten av forskningsstudierna kommer att ge mer information om varför sjukdomen

AVS ACTA VETERINARIA SCANDINAVICA
Acta Veterinaria Scandinavica

Den vetenskapliga tidskriften Acta Veterinaria Scandinavica, skapad av de nordiska veterinärförbunden, publicerar sedan 2007 sina artiklar enbart elektroniskt på Internet. Allt material i tidskriften ligger i sin helhet fritt åtkomligt på adressen www.actavetscand.com. Utgivningen finansieras via en avgift från de publicerade författarna, med de nordiska veterinärförbunden som ekonomisk garant.

För aktuellt innehåll och tidigare publicerade artiklar i Acta Veterinaria Scandinavica hänvisas till hemsidan www.actavetscand.com.

*RAGNVI HAGMAN, leg veterinär, VMD, Institutionen för kliniska vetenskaper, smådjur, SLU, Box 7052, 750 07 Uppsala.

ANN-SOFIE LAGERSTEDT, leg veterinär, VMD, professor, specialist i hundens och kattens sjukdomar, specialist i kirurgi, Institutionen för kliniska vetenskaper, smådjur, SLU, Box 7052, 750 07 Uppsala.