

Tillbakablick och framtidsvision

# Forskning kring ärftligt betingade sjukdomar hos hund

ÅKE HEDHAMMAR, leg veterinär, VMD, professor\*

Forskning kring ärftligt betingade sjukdomar hos hund har en lång tradition i Sverige. Här följer en tillbakablick på de sjukdomar som var aktuella vid tiden för SVTs supplement om ärftligt betingade sjukdomar hos hund 1986, vad som hänt sedan dess och en översiktlig bild av dagsläget. Var vi står om ytterligare 25 år får ses som en framtidsvision.



forskning  
hundavel

Supplementet till Svensk Veterinärtidning 1986 bygger på ett antal svenska föredrag om då kända ärftligt betingade sjukdomar. Dessa sjukdomar uppmärks-

sammades vid ett speciellt symposium som hölls på Sveriges Lantbruksuniversitet, SLU, 1984.

Vid symposiet, som samlade över 600 deltagare, veterinärer, studenter, djursjukhuspersonal och uppfödare, bjöd Gustaf Björck (Figur 1) på erfarenheter ytterligare 25 år tillbaka i tiden (4). Det handlade om ataxi hos foxterrier, höftledsdysplasi, linsluxation och utvecklingsrubbingar i njurarna, som redan då rönt stor uppmärksamhet. Dessa sjukdomar har fortfarande 50 år senare hög aktualitet.

Redan 1911 beskrev den svenska veterinären Hilding Magnusson hundens motsvarighet till människans retinitis pigmentosa, progressiv retinal atrofi, PRA, för första gången. Det är alltså ett mer än hundraårigt arv vi förvaltar när vi i detta och kommande nummer av veterinärtidningen kortfattat ska försöka beskriva vad som klarlagts kring ärftliga

sjukdomar hos hund under de senaste 25 åren.

**ÄRFTLIGHETEN HAR OMVÄRDERATS**  
För referenser till perioden 1957–1986 hänvisas till två föredrag i det ”gamla” supplementet (4, 12).

I en tabell som sträcker sig över sidorna 15–19 i supplementet (12) nämns ett 60-tal mer eller mindre väl utredda sjukdomar med indikerad ärftlighet. Nio av dessa angavs då som fastställt och fem som misstänkt nedärvda genom en enkel recessiv mutation. Genom bland annat molekylärgenetiska studier vet vi idag att detta gäller för flera former av PRA, retinal dysplasi hos labrador, linsluxation i flera raser, juvenil neuronal muskeldystrofi hos lapphund, cerebellär ataxi hos foxterrier och hypofysär dvärgväxt hos schäfer.

För leg perthes sjukdom, skottekramp, renal dysplasi (tidigare kallat progressiv

## Forskning hundavel – 26 år senare

Bilden här intill visar det supplement till Svensk Veterinärtidning om ärftligt betingade sjukdomar hos hund som gjordes 1986. Då handlade det om en hel bok på 240 sidor. Vad som hänt på det vetenskapliga området sedan dess beskriver Åke Hedhammar i sin inledningsartikel till temat ”Forskning hundavel”. I ett par nummer framåt kommer ett antal skribenter att i korta ordalag berätta om var man står idag inom området.

Supplementet ”Ärftligt betingade sjukdomar hos hund” hade en strykande åtgång och det finns nu tyvärr inte ett enda exemplar kvar i veterinärförbundets lager.

SUZANNE FREDRIKSSON  
temaansvarig ”Forskning hundavel”

JOHAN BECK-FRIIS  
chefredaktör SVT





FIGUR 1. Gustaf Björck deltog som talare under symposiet 1984 och berättade då om ärftliga hundsjukdomar som fortfarande har hög aktualitet.

► nefropati), kryptorkism och bukspottkörtelrubbnings hos bland annat schäfer, har det dock visat sig inte vara fullt så enkelt. Till och med för epilepsi, som i olika former länge betraktats som enkelt nedärvd, har det bara i vissa fall visat sig

vara ”enkelt”. Det är mycket som har fått omvärderas med hjälp av den molekylärgenetiska teknik som utvecklats under det senaste decenniet.

Polygen nedärvning med skattad heritabilitet på 0,4–0,5 anges för höftleds-



FIGUR 2. Redan på 1960-talet uppmärksammades hälsorisker förknippade med exteriöra överdrifter.

dysplasi (23), vilket står sig än idag. För flera av de sjukdomar som i supplementet bara anges som ärftliga börjar vi nu få en uppfattning om nedärvningen.

#### EXTERIÖRA ÖVERDRIFTER

I 1986 års supplement beskrev den tidigare föreståndaren för SVA och också under en tid Svenska Kennelklubbens ordförande Hans Jörgen Hansen, konstitutionens betydelse för sjukdomsutveckling (11). Som illustration till den artikeln valdes en bild på fyra hundar av rasen shar pei med olika grader av förtjockad och rynkig hud. Denna bild kan även illustrera vad som nu framkommit om den molekylära bakgrunden till det fenomen som finns beskrivet i en separat artikel i detta nummer av veterinärtidningen (18).

Svenska veterinärers engagemang i kynologiska frågor med anknytning till hälsa resulterade i början av 1960-talet i att man tidigt uppmärksammade hälsorisker förknippade med exteriöra överdrifter (1, 13) (Figur 2). I tabellen från symposiet 1984 omnämns både andningsproblem, trånga näsborrar, ektropion och entropion, läppvecks- och svansrotsirritationer. Det har fått stor aktualitet i Svenska Kennelklubbens pågående arbete med rasspecifika avelsstrategier (RAS) och Särskilda Rasspecifika Domaranvisningar (SRD) (se: [www.skk.se](http://www.skk.se)). På den veterinära sidan pågår nu motsvarande arbete för att uppmärksamma exteriöra överdrifter vid valpbesiktningar.

#### POPULATIONSGENETIK OCH REGISTERDATA

Svenska veterinärer riktade också tidigt fokus på faran med den höga inavelsgraden i många rashundspopulationer. Per-Erik Sundgren, välkänd svensk genetiker (Figur 3), skapade anvisningar för avel i små populationer (22).

Vid 1984 års symposium presenterades registerdata från Svenska Kennelklubben och Jordbrukets Försäkringsbolag, numera Agria. Sedan dess har registerdata från Agria utgjort underlag för över 30 artiklar, oftast med Agneta Egenvall eller Brenda Bonnett som förstaförfattare (2, 7, 8, 9). I flera forskningsprojekt har dessa registerdata ut-

FOTO: SUZANNE FREDRIKSSON

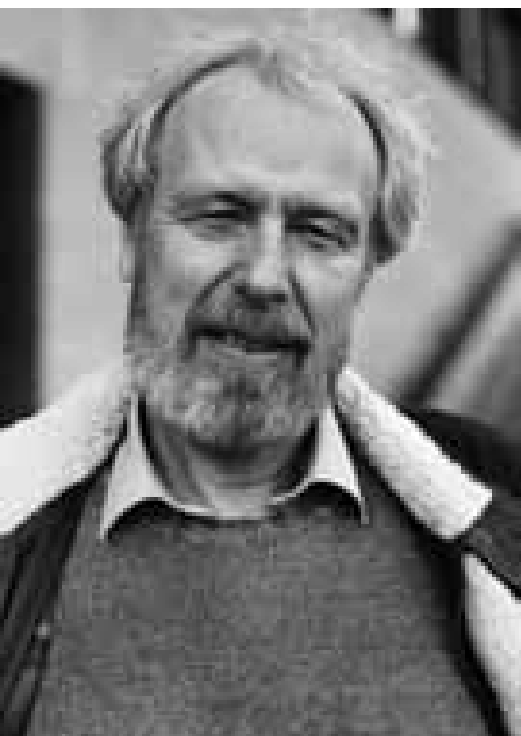


FOTO: SUZANNE FREDRIKSSON

FIGUR 3. Per-Erik Sundgren, välkänd svensk genetiker, skapade anvisningar för avel i små populationer.

gjort grunden för val av raspopulation, skattning av antalet möjliga fall och även öppnat dörren till ägarna av relevanta fall för kontroller i molekylärgenetiska studier (5, 17).

#### VAD HAR HÄNT SEDAN 1984?

Utvecklingen av molekylärgenetiska metoder för att jämföra förhållanden både inom och mellan olika arter har gjort hunden till ett intressant forskningsobjekt för ett långt större antal

forskargrupper än för 25 år sedan. Genom vårt epidemiologiska ”förarbete” och ett väletablerat samarbete kring komparativ genomik mellan SLU och Uppsala Universitet, UU, sedan tidigt 2000-tal var vi väl rustade att ta till oss det kraftfulla verktyg som kartläggningen av hela hundens genom kom att innebära. Att sedan Kerstin Lindblad-Toh, som lett detta arbete vid Broad Institute i USA, valde att acceptera en professur vid UU och förlägga hälften av sin arbetstid till Uppsala, har inte försämrat våra förutsättningar.

Tack vare kopplingen till Broad Institute där Kerstin förlägger den andra hälften av sin i realiteten 200-procentiga arbetstid, externa forskningsmedel och ett stort intresse från humanmedicinen, är vi idag mer än 30 personer som mer eller mindre på heltid studerar genetiken bakom sjukdomar och andra förhållanden hos hund som kan vara av komparativt intresse (Tabell 1). Det är inte utan stolthet vi kan konstatera att vi i Uppsala nu är den i särklass största forskargruppen med fokus på hunden som modell för genomikforskning av komparativ betydelse. Vår nära koppling till Science for Life Laboratories ([www.scilifelab.se](http://www.scilifelab.se)) här i Sverige och Broad Institute i USA ger oss också en unik tillgång till den allra senaste teknikutvecklingen. Läger man till detta ett utvecklat samarbete med både veterinärkliniker och rasklubbar, ger det oss stora konkurrensfördelar inom en sektor där nu allt fler forskargrupper i hela världen vill utnyttja material från spontant uppkomna sjukdomar hos hund.

#### LUPA

På bland annat svenskt initiativ yppades 2007 möjligheten att i Europa utforma ett storskaligt forskningsprojekt inom ramen för EUs FP7 (Seventh Framework Programme)-satsning inom hälsoområdet ”Unravelling the molecular basis of common complex human disorders”. Projektet kom att benämnas LUPA efter varghonan som närde Romulus och Remus. Det har med en total budget om tolv miljoner euro gjort det möjligt för över 20 forskargrupper i 18 länder att studera 25 olika hundsjukdomar. Med två universitet, SLU och UU, kunde Sverige tilldelas den sammanlagt största andelen av dessa medel, strax över tio miljoner kronor, vilket både nationellt och internationellt är en unikt stor satsning på hundrelaterad forskning.

Även om huvudsyftet har varit att identifiera de molekylärgenetiska förändringar som ligger bakom sjukdomar som förekommer hos både hund och människa, har vi på SLU också haft ansvaret för att identifiera möjliga miljöfaktorer.

De sjukdomar som studerats var indelade i ”workpackages”, WP, bland annat olika former av tumörer, hjärtsjukdomar, immunrelaterade sjukdomar och neurologiska sjukdomar. I Sverige har vi varit involverade i samtliga WP och nästan alla specifika sjukdomar. Närmare uppgifter om dessa och några av dem som vi studerar utanför LUPA återfinns i Tabell 1 och på vår egen hemsida <http://hunddna.slu.se>.

Redan under sent 1990-tal, dvs före ►

Tabell 1. AKTUELLA SVENSKA FORSKNINGSMRÅDEN KOPPLADE TILL GENETISKA STUDIER AV KOMPARATIVT INTRESSANTA SJUKDOMAR HOS HUND.

Tumörsjukdomar	Hjärtsjukdomar	Immunologiska och endokrinologiska sjukdomar	Neurologiska sjukdomar/ beteendestörningar	Övriga sjukdomar
Juvertumörer Melanom Mastocytom	Endokardos Kardiomyopati Blodtrycksförändringar	Atopi Tyroidit Diabetes mellitus	Epilepsi  SAN (sensorisk ataktisk neuropati)	Renal dysplasi Pseudopelad Pyometra
Osteosarkom		SLO (kloavlossning)	OCD (obsessive compulsive disorder)	PRA (progressiv retinal atrofi)
Gliom brakycefalit		”Tollarsjukan” Addisons sjukdom Demodikos Shar pei-feber		EPA (exokrin pankreasatrofi)

- LUPA, hade vi möjlighet att i ett samarbete med Animal Health Trust i England identifiera den mutation som hos irländsk setter leder till en oförmåga hos neutrofilerna att "fästa" och därmed förorsakar allvarliga infektionstillstånd redan i tidig valpålder (15). Den mutationen är nu föremål för intensiv forskning i USA med koppling till möjligheterna för genterapi. Den gentest som utvecklats och därpå baserat hälsoprogram i både Sverige och Storbritannien räknas också som en av de mest framgångsrika åtgärderna för begränsning av en enkelt nedärvd defektgen.

#### "PROOF OF CONCEPT"

Med de prover från boxer och bullterrier som samlats in för studier av atopi kunde vi redan 2007 visa på styrkan i det nyutvecklade verktyget för att utnyttja kunskapen om hundens hela genom. Med endast 16 boxerhundar och 40 bullterrier kunde den mutation som ger vit färg påvisas (14) (Figur 4) och med endast 19 rhodesian ridgeback kunde också mutationen för ridge ringas in (21). Sedan dess har flera enkelt nedärvda sjukdomar hos hund relativt lätt och effektivt kunnat karakteriseras molekylärgenetiskt. Olika varianter av PRA (6, 24, 26) samt linsluxation (10) är några exempel på vad som var aktuellt redan för 25 till 50 år sedan.

#### KOMPLEXA OCH MER OVANLIGA NEDÄRVNINGSFORMER

Närmare studier av vad som länge betraktats som enkelt nedärvda sjukdomar har visat att de kan vara mer komplexa än man tidigare trott. Dessutom har vi under de senaste åren arbetat mycket med sjukdomar som vi redan tidigare förstod hade en mer komplex nedärvning.

Mammartumörer (20), endokardos (16) och ett SLE-liknande (systemisk lupus erythematosus) tillstånd hos nova scotia duck tolling retriever (25) är exempel på en komplex nedärvning där påvisade mutationer förklarar en del men inte hela orsaken till sjukdomsutveckling. I dessa fall fortsätter arbetet med att hitta fler mutationer som kan förklara uppkomst eller modifiera utvecklingen av sjukdom.

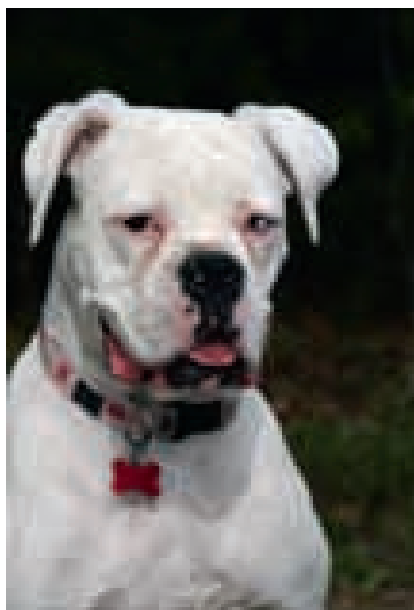


FOTO: STACEY BATES

FIGUR 4. Proof of concept – 2007 kunde man med endast 16 boxerhundar och 40 bullterrier påvisa den mutation som ger vit färg.

Under arbetets gång har vi också stött på lite ovanligare nedärvningsformer. Sensorisk ataktisk neuropati, SAN, hos golden retriever verkade inledningsvis nedärvas enkelt recessivt. Sjukdomen visade sig istället ha mitokondrierna som

överförare av den genetiska informationen (3). Detta behandlas i en kommande översiktsartikel. Nedärvningen av shar pei-feber (19) och dess koppling till hudförtjockning redovisas också i en separat artikel (18).

#### AKTUELL FORSKNING

Under vinjetten "Forskning Hundavel" kommer det i ett antal utgåvor av Svensk Veterinärtidning att översiktligt redovisas hur arbetet med många andra sjukdomskomplex fortskrider. I en separat artikel kommer också utvecklingen av avelsindex som hjälpmedel att hantera höftledsdysplasi och armbågsledsartros att beskrivas.

Försvarsmakten har återigen blivit en samarbetspartner och deras schäferhundar deltar i ett projekt där man studerar hur arv och miljö påverkar hälsa och mentalitet (Figur 5). Just nu är två doktorander verksamma vid försvarsmaktens nya anläggning i Sollefteå. Åsa Vilson, veterinär på SLU, studerar utfodringens effekt på immunförsvaret. Pernilla Foyer är som externt finansierad doktorand knuten till Linköpings Universitet och studerar andra tidiga miljöfaktors inverkan på beteendeutvecklingen under professor Per Jensens handledning.



FOTO: SUZANNE FREDRIKSSON

FIGUR 5. Försvarsmaktens schäferhundar deltar i ett projekt där man studerar hur arv och miljö påverkar hälsa och mentalitet.

**FORTSATT INTERNATIONALISERING**

Eftersom någon väsentlig förändring i hundars genetiska hälsa inte kan påverkas enbart genom åtgärder i Sverige, har vi tagit initiativ till att samla olika intressenter till en workshop i Stockholm i början av juni 2012. "First international workshop on enhancement of genetic health in purebred dogs" hålls alldeles efter den genomikkonferens som arrangeras i Visby, "Sixth International Conference on Advances in Canine and Feline Genomics and Inherited Diseases", i månadskiftet maj-juni och som Sverige är värd för.

Genom detta arrangemang får vi en bred uppslutning av molekylärgenetiker från hela världen också på vår workshop. Den kommer att avhandla frågor kring allt från användning och validering av genetiska tester till avelsurval för beteendegenskaper. Sju "key issues" har identifierats och kommer efter en kort introduktion att vridas och vändas på i olika arbetsgrupper tills vi har hittat bra sätt att jobba vidare med dem på en internationell basis.

**VAD KOMMER SEDAN?**

Med ökad kunskap om vilka gener som styr vad, ställs nu stora förväntningar på hur detta kan omsättas i behandlingar och förebyggande åtgärder. Det jobbas redan nu storskaligt för att skapa en hel atlas av humana proteiner. Kanske skulle en hund-dito i en framtid också vara möjlig och ytterligare öka värdet av hund som modelldjur. Förutom proteomics och metabolomics ställs stora förhoppningar på vad som kommer att benämnas nutrogenomics, dvs interaktion mellan våra gener och vad vi äter. Med den förhållandevis kontrollerade diet våra hundar har idag är det ingen utopi att man på sikt utvecklar detta långt utöver det som idag benämns "breed diets".

Överhuvudtaget är i ett framtidsperspektiv genernas funktion en mycket viktigare kunskap än de gentester som har utvecklats och kommer att utvecklas i allt snabbare takt. Det kommer också att ställas stora krav på ett förnuftigt utnyttjande av dessa tester. Dels för att de blir så många att det gäller att ta rätt och lagom hänsyn till varje testresultat,



FOTO: SUZANNE FREDRIKSSON

FIGUR 6. Förhoppningen är att den smådjurspraktiserande veterinären om 25 år alltmer framstår inte bara som djurens, utan också människans bästa vän.

även om de kommer att kunna samlas i ett enda testkit. Dels därför att tester för komplext nedärvda sjukdomar endast anger en ökad risk som ska vägas mot allt annat, inklusive traditionell fenotypscreening, och inte minst kunskapen om den enskilda hundens sjukdomshistoria.

**FRAMTIDSVISION**

I ett framtidsperspektiv kommer det att ställas allt större krav inte bara på val av avelsdjur utan också på möjligheterna att "bota" djur som inte är helt friska.

I en förändrad målsättning för rasavel kommer det förhoppningsvis att fästas större vikt vid hälsoaspekter än hittills. Förutom många möjligheter att "screena" potentiella avelsdjur för olika "sjukdomstecken" har troligtvis utvecklingen inom molekylärgenetiken resulterat i en oanad möjlighet att fastställa genotypen och därmed risken för att både utveckla och nedärva en lång rad sjukdomar. Den svåra frågan blir förmågan att rätt värdera och utnyttja kunskapen.

En sådan kunskap har alla förutsättningar att också påverka vår möjlighet till etiologiskt inriktad behandling av

många sjukdomar. Kanske kostnadsaspekten snarare än möjligheterna blir en viktig fråga om hur detta ska hanteras.

Förhoppningen är också att den smådjurspraktiserande veterinären om 25 år alltmer framstår inte bara som djurens, utan också människans bästa vän (Figur 6). Veterinärmedicin av komparativt värde har liksom annan omsättning av pre- och paraklinisk kunskap till praktisk humanmedicinsk nytta, kommit att benämnas translational medicin. Detta och begreppet "one medicine" bör vi nu förvalta så att det förstärker såväl vår egen veterinärmedicinska profil som vår roll i samhällets tjänst.

I en framtidsvision har vi i Sverige inte bara en ledande roll i ett djurskydd som bygger på fördjupad kunskap om faktorer som påverkar både hälsa och sjukdom hos våra husdjur. Vi har också ett strategiskt utvecklat system för att omsätta detta i komparativt viktig kunskap.

**Referenser**

1. Anonym. Report of the World Small Animal Veterinary Association Committee ➤



- appointed to consider breed standards in relation to the health and welfare of dogs. *J Small Anim Pract*, 1969, 10, 3, 135–141.
2. Bonnett BN, Egenvall A, Hedhammar A & Olson P. Mortality in over 350 000 insured Swedish dogs from 1995–2000: Breed-, gender-, age- and cause-specific rates. *Acta Vet Scand*, 2005, 46, 3, 105–120.
  3. Baranowska I, Jäderlund KH, Nennesmo I et al. Sensory ataxic neuropathy in golden retriever dogs is caused by a deletion in the mitochondrial tRNATyr gene. *PLoS Genet*, 2009, 5, 5, e1000499.
  4. Björck G. Några tidiga erfarenheter av utredning och bekämpning av ärftligt betingade sjukdomar hos hund. *Svensk VetTidn*, 1986, suppl 11, 20–25.
  5. Dahl T, Hansson Hamlin H, Hedhammar Å, Kämpe O & Egenvall A. Diabetes mellitus in a population of 180 000 insured dogs: Incidence, survival and breed pattern. *J Vet Intern Med*, 2007, 21, 6, 1209–1216.
  6. Downs LM, Wallin-Håkansson B, Boursnell M et al. A frameshift mutation in the golden retriever dogs with progressive retinal atrophy endorses SLC4A3 as a candidate gene for human retinal degenerations. *PLoS One*, 2011, 6, 6, e21452.
  7. Egenvall A, Bonnett BN, Olson P & Hedhammar Å. Gender, age, breed and geographic pattern of morbidity and mortality in insured dogs during 1995 and 1996. *Vet Rec*, 2000, 146, 519–525.
  8. Egenvall A, Hagman R, Bonnett BN et al. Breed risk of pyometra in insured dogs in Sweden. *J Vet Intern Med*, 2001, 15, 530–553.
  9. Egenvall A, Bonnett BN, Ohagen P et al. Incidence of and survival after mammary tumors in a population of over 80 000 insured female dogs in Sweden from 1995 to 2002. *Prev Vet Med*, 2005, 69, 1–2, 109–127.
  10. Gould D, Pettitt L, McLaughlin B et al. ADAMTS 17 mutation associated with primary lens luxation is widespread among breeds. *Vet Ophthalmol*, 2011, 14, 6, 378–384.
  11. Hansen H-J. Konstitutionens roll för uppkomsten av sjukdomar och skador. *Svensk VetTidn*, 1986, suppl 11, 206–211.
  12. Hedhammar Å. Ärftligt betingade sjukdomar hos hund – en gemensam angelägenhet. *Svensk VetTidn*, 1986, suppl 11, 10–19.
  13. Henricson B. Rasdefekter hos hundar. *Svensk VetTidn*, 1969, 21, 12, 327–329.
  14. Karlsson EK, Baranowska I, Wade CM et al. Efficient mapping of mendelian traits in dogs through genome-wide association. *Nat Genet*, 2007, 39, 11, 1321–1328.
  15. Kijas JM, Bauer TR Jr, Gafvert S et al. A missense mutation in the beta-2 integrin gene (ITGB2) causes canine leukocyte adhesion deficiency. *Genomics*, 1999, 61, 101–107.
  16. Madsen MB, Olsen LH, Häggström J et al. Identification of 2 loci associated with development of myxomatous mitral valve disease in cavalier king charles spaniels. *J Hered*, 2011, Sep–Oct, 102 Suppl 1, 62–67.
  17. Nodtvedt A, Egenvall A, Bergvall K & Hedhammar A. Incidence of and risk factors for atopic dermatitis in a Swedish population of insured dogs. *Vet Rec*, 2006, 19, 159, 8, 241–246.
  18. Olson M & Hedhammar Å. Shar pei-hundars febersjukdom ärftligt betingad. *Svensk VetTidn*, 2012, 64, 6, 11–14.
  19. Olsson M, Meadows JR, Truvé K et al. A novel unstable duplication upstream of HAS2 predisposes to a breed-defining skin phenotype and a periodic fever syndrome in Chinese shar pei dogs. *PLoS Genet*, 2011, 7, 3, e1001332.
  20. Rivera P, Melin M, Biagi T, Fall T, Häggström J, Lindblad-Toh K & von Euler H. Mammary tumor development in dogs is associated with BRCA1 and BRCA2. *Cancer Res*, 2009, 69, 22, 8770–8774.
  21. Salmon Hillbertz NH, Isaksson M, Karlsson EK et al. Duplication of FGF3, FGF4, FGF19 and ORAOV1 causes hair ridge and predisposition to dermoid sinus in ridgeback dogs. *Nat Genet*, 2007, 39, 11, 1318–1320.
  22. Sundgren P-E. Risker förknippade med avelsarbete i små populationer. *Svensk VetTidn*, 1986, suppl 11, 28–31.
  23. Swenson L, Audell L & Hedhammar A. Prevalence and inheritance of and selection for hip dysplasia in seven breeds of dogs in Sweden and benefit: cost analysis of a screening and control program. *J Am Vet Med Assoc*. 1997, 210, 2, 207–214.
  24. Wiik AC, Wade C, Biagi T, Ropstad EO, Bjerkås E et al. A deletion in nephron-ophthisis 4 (NPHP4) is associated with recessive cone-rod dystrophy in standard wire-haired dachshund. *Genome Res*, 2008, 18, 1415–1421.
  25. Wilbe M, Jokinen P, Truvé K et al. Genome-wide association mapping identifies multiple loci for a canine SLE-related disease complex. *Nat Genet*, 2010, 42, 3, 250–254.
  26. Zangerl B, Goldstein O, Philp AR, Lindauer SJ, Pearce-Kelling SE, et al. Identical mutation in a novel retinal gene causes progressive rod-cone degeneration in dogs and retinitis pigmentosa in humans. *Genomics*, 2006, 88, 551–563.

## Dr. Baddaky – din partner

### Pyodermier, otiter och andra hudproblem

- HESKA allergiprogram med rådgivning från veterinär dermatolog
- Schampo och balsam
- Öronprodukter
- Fiskolja Omega-3



Dr. Baddaky®

Tlf 0571-202 30 • post@drbaddaky.com



www.drbaddaky.com

SweVet  
PIAB

ÅKE HEDHAMMAR, leg veterinär, VMD, professor, Institutionen för kliniska vetenskaper, smådjur, SLU, Box 7052, 750 07 Uppsala.

När du skriver till veterinärtidningen – tänk på att illustrationer (= foton, teckningar, grafer, röntgenbilder etc) underlättar läsandet.

# Avnämarperspektiv och forskningsfinansiering

BERNDT KLINGEBORN, leg veterinär, VMD, professor emeritus\*

Utvecklingen av hundforskning i Sverige har varit positiv sedan 1984 års stora vetenskapliga symposium om ärftligt betingade sjukdomar hos hund. En snabb genteknikutveckling, ökade forskningsanslag och insikten att hunden är ett utmärkt modelldjur för genetiska sjukdomar hos människa bådar gott för framtiden.



## forskning hundavel

Ärftliga sjukdomsproblem i olika hundraser kände uppfödare, veterinärer och Svenska Kennelklubben (SKK) väl till 1984, men oftast inte omfattningen och vilka åtgärder som skulle kunna lösa problemen. Under den tid som gått har mycket hänt. Uppfödarna lägger ner stor möda på att kartlägga sjukdomsförekomsten hos sina raser. De internationella kontakterna mellan uppfödare i olika länder har etablerats på både individ- och klubbnivå. Gemensamt kunskapsutbyte är idag en självklarhet internationellt. Sjukdomsproblematiken är inte statisk utan nya sjukdomar beskrivs fortlöpande tack vare utvecklingen av nya diagnostiska och patologisk-anatomiska metoder.

Införandet av rasspecifika avelsstrategier inom SKK under slutet av 1990-talet gav möjlighet för ras- och specialklubbar tillsammans med uppfödare, ägare av avelshundar och övriga medlemmar att utforma avelsmål och strate-

gier för att föda upp friska och sunda hundar. Tillsammans med utvecklingen av Agrias Rasprofil under tidigt 2000-tal kunde statistiskt säkra underlag för förekomsten av allvarliga sjukdomar på populationsnivå hos många raser kartläggas. Uppgifterna kunde användas för prioritering av forskningsinsatser och bekämpningsåtgärder. Möjligheterna att spåra och karakterisera sjukdomsgener har exploderat under 2000-talet sedan beskrivningen av hundens hela arvsmassa slutfördes 2005.

### SNABB GENTEKNIKUTVECKLING

Genteknikutvecklingen går fort och leder till nya verktyg för påvisande av sjukdomsgener och framtagning av gentester för påvisande av anlagsbärare. Anslagsgivande forskningsorganisatio-

ners kunskaper har ökat i samma takt. De utformar ofta prioriterade forskningsområden som tillgodoser de mest angelägna sjukdomsproblemen hos hund. Också det internationella regelverket och svensk djurskyddslag har utvecklats till att ställa krav på hur avel med hund får bedrivas för att djurskyddsmässiga aspekter ska tillgodoses.

### ÖKANDE FORSKNINGSANSLAG

Forskningsfinansieringen för hund har glädjande nog blivit betydligt bättre sedan 1984. De små sällskapsdjuren var tidigare styvmoderligt behandlade, det fanns 1984 bara möjlighet att söka små forskningsbidrag. Agria Djurförsäkring är en bidragsgivare som ökat sin utdelning stadigt i takt med att allt fler hundar försäkrats. SKK har successivt fått ►



FOTO: EVOR RAGEBORN

Genteknikutvecklingen går fort och leder till nya verktyg för påvisande av sjukdomsgener och framtagning av gentester för påvisande av anlagsbärare.

- donationer som utökat antalet fonder och stiftelser. Thure F och Karin Forsbergs Stiftelse bildades genom en donation 1983 och är idag en betydelsefull forskningsfinansierare.

Störst i Sverige är den gemensamma Agrias/SKKs Forskningsfond som delar

ut cirka fem miljoner kronor per år till främst hund- och kattprojekt, men ansökan för medel domineras av hund.

Skogs- och Jordbrukets Forskningsråd var en bidragsgivare till forskning på hund, men rådet är saligen insomnat sedan år 2000. Dess efterträdare, Formas,

tog över ansvaret för forskning inom skogs- och lantbrukssektorn från och med 2001. Tyvärr innebar det initialt en nedgång i bidrag till veterinärmedicinsk forskning. Orsaken var att forskningsansökningarna fick konkurrera på lika villkor med ansökningar från andra områden såsom den medicinska forskningen.

2012



Symposium

Nordic Committee for Veterinary Scientific Cooperation  
**Pain assessment and treatment  
 in clinical practice**



**16 – 17 October 2012, Uppsala, Sweden**

The symposium will cover the basic physiology and pharmacology of pain. The recognition of pain, its assessment and alleviation in clinical practice is emphasized. In addition, non-pharmacological approaches to pain treatment such as acupuncture are presented and discussed.

Clinical assessment and treatment of pain in small animals, pigs, cattle and horses will be presented by internationally recognized speakers.

We are looking forward to seeing you in Uppsala in October!

Sincerely,

Professor Birgit Ranheim  
 Chair Scientific Committee

**For details and registration:**

**[www.akademikonferens.se/nkvet2012](http://www.akademikonferens.se/nkvet2012)**

#### HUNDEN UTMÄRKT MODELLDJUR

Veterinärmedicinen är en mycket liten sektor jämfört med den humanmedicinska, som består av stora grupper. Den senare har en kritisk massa och struktur som veterinärmedicinen av naturliga skäl ofta saknar.

Genombrottet för genetisk forskning på hund från början av 2000-talet har vänt trenden. Hunden visar sig vara ett utmärkt modelldjur för forskning på genetiska sjukdomar hos människa. EUs sjunde ramprogram för forskning tilldelade ett konsortium av forskare ett mycket stort treårigt anslag, LUPA, 2008. Konsortiet består av 22 partner från många länder i Europa och Sverige är väl representerat i projektet genom Sveriges Lantbruksuniversitet och Uppsala Universitet.

Ansenliga bidrag har också tilldelats de svenska forskarna från statliga forskningsråd. Idag ligger den svenska genetiska forskningen på hund i den absoluta framkanten internationellt, vilket bådär gott för den framtida forskningen kring hundens ärftliga sjukdomar.

\*BERNDT KLINGEBORN, leg veterinär, VMD, professor emeritus, Vassunda, Ragnhildsvik, 741 91 Knivsta.

#### Benskörhet och frakturer hos unga suggor – tillägg

I SVT 5/2012 publicerades den vetenskapliga artikeln "Benskörhet och frakturer hos unga suggor". Till artikeln ska tilläggas att undersökningen finansierades av Sveriges Grisproducenter.



# Hemostasrubbningar hos hund

BERNT JONES, leg veterinär, VMD, professor emeritus\*

De analysmetoder som användes för 25 år sedan för att diagnostisera hemostasdefekter hos våra husdjur är ännu relevanta. Det ökande antalet djursjukhus och större veterinärkliniker med egna laborieresurser för generella koagulationsanalyser (B-PK och P-APT-tid) kan bara i begränsad utsträckning utföra specifika faktoranalyser då antalet aktuella fall, även för de största djursjukhusen i landet, är något enstaka per år.



forskning  
hundavel

Vid de specifika faktoranalyser som utförts tidigare vid institutionen för klinisk kemi, SLU, har inte bara som tidigare F VIII:C-brist (hemofili A) utan också F VII-brist och von Willebrands sjukdom påvisats hos svenska hundar. De få fall av F VII-brist som diagnostiserats har gällt beagle uppfödda för användning inom läkemedelsindustrin. Denna defekt härrör från engelska uppfödare av försökshundar och är känd sedan 1960-talet. Defekten ger inga eller obetydliga kliniska symtom, men påvisas lätt vid analys av blodprov.

## HEMOFILI A

Sedan redovisningen 1986 har antalet raser som påvisats med F VIII:C-brist ökat (Tabell 1) men efter mitten av 1990-talet är registreringen ofullständig då andra laborier anlitas för analys. Det finns inte, och har inte funnits, någon central registrering av påvisade fall. Antalet påvisade fall under perioden



FOTO: SUZANNE FREDRIKSSON

*De analysmetoder som användes för 25 år sedan för att diagnostisera hemostasdefekter hos våra husdjur är fortfarande relevanta.*

1973–1993 motsvarar vad man kan förvänta utifrån antalet födda hundvalpar i Sverige och risken för mutation i de, ganska labila, gener som kodar för F VIII:C.

Hos raser som normalt får många val-

par i varje kull upptäcks hemofili A oftast snabbt då symtomen hos drabbade hanvalpar är tydliga och allvarliga, medan det i raser med få valpar, t ex papillon (Tabell 1), kan gå flera generationer innan en sjuk hanvalp ger en dia- ➤

Tabell 1. RASER DIAGNOSTISERADE MED F VIII:C-BRIST (HEMOFILI A) I SVERIGE. I DE FLESTA FALL HAR DEFEKTMUTATIONEN KUNNAT HÄRLEDAS TILL HANVALPENS MOR ELLER MORMOR. NÄR DET GÄLLER FALLET HOS STRÄVHÄRIG TAX VAR ÄGARE/UPPFÖDARE OINTRESSERADE AV ATT UTREDA FALLET NÄRMARE OCH GÄLLANDE PAPILLON HADE MORMOR REDAN DÖTT.

Ras	Diagnosår	Ärftlig härledning
Welsh springer spaniel	1973	mormor
Bearded collie	1974	tik
Schäfer	1976	mormor
Australisk kelpie	1980	mormor
Shetland sheepdog	1982	mormors mor
Whippet	1990	mormor
Strävhärig tax	1991	?
Schnauzer	1992	tik
Dalmatiner	1993	tik
Papillon	1993	?
Groenendael	2004	tik

### VON WILLEBRANDS SJUKDOM

Diagnostik av von Willebrands sjukdom är mer komplicerad än analys av specifika plasmafaktorer. Detta och det faktum att det är den vanligaste hemostasdefekten gör att sjukdomen är klart underdiagnostiserad i Sverige. Sjukdomen finns hos svenska hundar av flera internationellt belastade raser, t ex dobermann, skotte, schäfer och golden retriever. Sjukdomen finns i tre olika varianter, där slemhinneblödningar är dominerande. Letala eller allvarligare blödningar ses sällan, men för klinikern är dessa patienter ett problem med sina diffusa kapillära blödningar som uppträder vid operationer eller trauma.

► gnos. Den tik som muterat kan ha hunnit dö innan utredningen av sjuka och bärare är genomförd. I de allra flesta fall är svenska hundägare och -uppfödare villiga att omedelbart ta drabbade eller

misstänkta djur ur avel. Utomlands kan inställningen vara en helt annan vilket visas av importen från kontinenten av genetiskt belastade schäfrar under cirka 20 år efter 1976.

\***BERNT JONES**, leg veterinär, VMD, professor emeritus, Institutionen för kliniska vetenskaper, sektionen för klinisk kemi, SLU, Box 7054, 750 07 Uppsala.

## Skaffa dig kunskap om lönerna med hjälp av Saco LöneSök

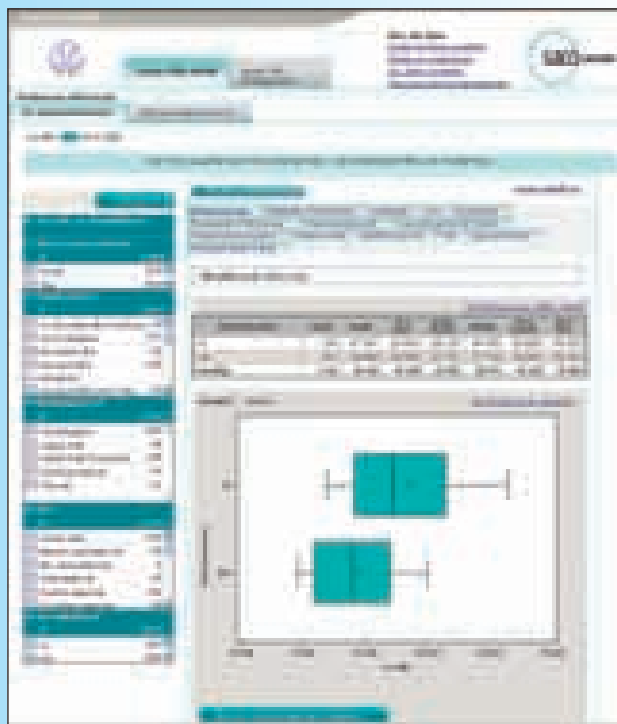
Saco LöneSök är Sveriges största databas för akademikerlöner och bygger på underlag från cirka 300 000 akademiker. Via SVFs medlemsida [www.svf.se](http://www.svf.se) når du Saco LöneSök där du själv enkelt kan ta fram skräddarsydd information om löner.

### Vad kan du göra i Saco LöneSök?

- Studera lönenivån och lönespridningen för olika åldrar, examensår, utbildningar, yrken, befattningar, sektorer, och regioner
- Studera ingångslöner och löneutveckling för olika yrken
- Jämföra din lön med andra veterinärer och andra akademiker, du kan t ex skriva in din egen lön och se den i ett diagram
- Skräddarsy statistik utifrån dina egna behov
- Spara eller skriva ut tabeller och diagram

### När har du nytta av Saco LöneSök?

- När du söker nytt jobb
- När du ska ha lönesamtal
- När du får en ny tjänst eller nya arbetsuppgifter
- När du väljer eller funderar på att byta yrke



Har du frågor eller synpunkter som rör löneenkäten eller Saco LöneSök? Vänd dig till SVFs kansli via [office@svf.se](mailto:office@svf.se) eller 08-545 558 20.

# Ärftliga neurologiska sjukdomar

**CECILIA RHODIN**, leg veterinär, specialist i hundens och kattens sjukdomar, diplomate european college of veterinary neurology och  
**IZABELLA BARANOWSKA KÖRBERG**, biolog med inriktning mot molekylär genetik, FD\*

Idiopatisk epilepsi, sensorisk ataktisk neuropati, hereditär ataxi hos släthårig foxterrier och polyneuropati hos alaskan malamute är fyra rasbundna neurologiska åkommor med ärftlig bakgrund. Det aktuella forskningsläget för sjukdomarna beskrivs kortfattat.



forskning  
hundavel

## IDIOPATISK EPILEPSI

Idiopatisk epilepsi är tre till tio gånger vanligare hos hund än hos människa. Hos vissa raser är upp till 17 procent affekterade. Trots detta vet man mindre om hundepilepsi än om människovarianten. Man har uppskattat att idiopatisk epilepsi tillhör de vanligaste genetiska sjukdomarna hos hund.

Inom ramen för ett europeiskt samarbete, det så kallade LUPA-projektet, ([www.eurolupa.org](http://www.eurolupa.org)) har en forskargrupp utgående från SLU, Uppsala Universitet och Norges Veterinärhögskola påbörjat insamling av blod- och serumprover. Man har valt att fokusera på särskilda raser, framför allt rottweiler, då den kliniska bilden varierar avsevärt mellan olika raser. Detta inkluderar t ex typ av anfall, debutålder och könsfördelning.

Syftet med projektet är bland annat att genetiskt kartlägga epilepsi och identifiera gener som orsakar eller predisponerar för epilepsi. Då de flesta epilepsier uppskattas vara polygena är målet att samla in minst 100 fall och 100 friska kontroller från samma ras. I dagsläget

avråder författarna från avel på nära släktingar till affekterade hundar.

## SENSORISK ATAKTISK NEUROPATI

Sensorisk ataktisk neuropati, SAN, identifierades och beskrevs nyligen kliniskt hos golden retrieverhundar (3). SAN-affekterade hundar rör sig ataktiskt och har kraftigt reducerade spinala reflexer utan att samtidigt ha någon uttalad muskelatrofi. Hundarna har degenerativa förändringar i både centrala och perifera nervsystemet och nedsatt nervledningshastighet i sensoriska nerver. SAN är en sjukdom med ett långsamt progressivt förlopp och det finns inga kända botemedel. Samtliga fall har haft



FOTO: ÅVIMIT

*Idiopatisk epilepsi är vanligt förekommande hos vissa hundraser. Inom det så kallade LUPA-projektet har en forskargrupp påbörjat insamling av blod och serumprover, framför allt från rottweiler.*

sin symtomdebut före ett års ålder. Författarna känner till ungefär 30 hundar, samtliga golden retriever, diagnostiserade med SAN i Sverige.

Då samtliga SAN-fall har kunnat härledas på mödernet till en och samma tik som levde på 1970-talet, fanns en misstanke om att SAN var en mitokondriellt nedärvd sjukdom, dvs nedärvdes från moder till avkomma. I påföljande analyser av mitokondriellt DNA identifierades en mutation hos samtliga fall som bekräftades funktionellt (1). Idag kan man gentesta misstänkta fall och påtänkta avelstikar via Husdjursgenetiska laboratoriet på SLU ([www.slu.se/husdjursgenetik](http://www.slu.se/husdjursgenetik)).

## HEREDITÄR ATAXI HOS SLÄTHÅRIG FOXTERRIER

På 1950-talet beskrev veterinär Gustaf Björck en sjukdom hos släthårig foxterrier som han kallade hereditär ataxi (2). Drabbade hundar utvecklade en progressiv generell ataxi med uttalad hypermetri som debuterade vid fyra till sex månaders ålder. Patologiskt beskrevs degenerativa förändringar i ryggmärgen i framför allt de spinocerebellära banorna.

Utifrån släktanalys och testparningar fastställdes att sjukdomens nedärvningsmönster var monogent, autosomt recessiv. Genom avelsrestriktioner verkade sjukdomen försvinna från rasen.

Ett liknande sjukdomstillstånd beskrevs senare hos jack russell terrier, med samma karakteristiska rörelsemönster. Jack russell terrier visade dessutom symtom som indikerade att hjärnan var affekterad. Histopatologiskt kunde degenerativa förändringar påvisas i ryggmärg, men även i hjärna och perifera nerver hos rasen. Varken kliniskt eller ➤

- histopatologiskt fanns sådana fynd rapporterade i de tidigare beskrivningarna av sjukdomen hos släthårig foxterrier.

Nyligen diagnostiserades åter tre svenska släthåriga foxteriervalpar från två olika kullar med sjukdomen hereditär ataxi (5). Vid klinisk och neurologisk undersökning visades dessa beteendeförändringar och neurologiska avvikelser som indikerade att hjärnan faktiskt är involverad i sjukdomsprocessen även hos denna ras. Det kunde också bekräftas patologiskt.

Då foxterrier var inblandad i utvecklandet av jack russell-rasen föreslogs redan under 1970-talet att sjukdomarna

var desamma hos de båda raserna. Att det förutom de beskrivna degenerativa förändringarna i ryggmärgen hos affekterade släthåriga foxterriers även förekommer patologiska förändringar i hjärna och perifera nerver ger ytterligare indikationer på ett gemensamt ursprung för sjukdomen hos raserna.

#### ALASKAN MALAMUTE POLY-NEUROPATI

Under 1970- och 1980-talen diagnostiserades i Norge ett antal alaskan malamute med polyneuropati, AMP (4). Kliniska symtom debuterade mellan sju och 18 månaders ålder. Hundar av båda

könen drabbades. Affekterade hundar utvecklade en långsamt progredierande pares och muskelatrofi. Symtomen var mest uttalade i bakkroppen men kunde leda till tetrapares. Hosta och regurgitering sågs till följd av svaghet i svalget. Hundar som blivit oförmögna att resa sig kunde, vanligen efter några veckor till månader, förbättras utan någon behandling.

De drabbade hundarna var nära besläktade och en autosomal, recessiv nedärvning misstänktes. En testparning styrkte denna misstanke. Efter avelsrekommendationer sågs inga hundar med AMP i Skandinavien förrän det nyligen började dyka upp fall igen.

Genom ett skandinaviskt samarbete har en forskargrupp ledd av Karin Hultin Jäderlund, Norges Veterinärhögskola, Oslo, nu kunnat påvisa den gendefekt som anses ligga bakom sjukdomen. Ett gentest beräknas finnas kommersiellt tillgängligt inom en snar framtid.

Mer information om sjukdomarna finns på [hunddna.slu.se](http://hunddna.slu.se).

#### Referenser

1. Baranowska I, Hultin Jäderlund K, Nennesmo I et al. Sensory ataxic neuropathy in golden retriever dogs is caused by a deletion in the mitochondrial tRNA-Tyr gene. *PLoS Genetics*, 2009, 5, e1000499.
2. Björck G, Dyrendahl S & Olsson SE. Hereditary ataxia in smooth-haired fox terriers. *Vet Rec*, 1957, 69, 871–876.
3. Jäderlund KH, Orvind E, Johnsson E et al. A neurologic syndrome in golden retrievers presenting as a sensory ataxic neuropathy. *J Vet Intern Med*, 2007, 21, 6, 1307–1315.
4. Moe L, Bjerkås I, Nøstvold SO & Oftedal SI. Hereditær polyneuropati hos Alaskan Malamute. In: 14th Nordic Veterinary Congress, 1982, 171–172.
5. Rohdin C, Lüdtke L, Wohlsein P & Hultin Jäderlund K. New aspects of hereditary ataxia in smooth haired fox terriers. *The Veterinary Record et Record*, 2010, 166, 557–560.



FOTO: SUZANNE FREDRIKSSON

*Under många år förekom inte polyneuropati hos alaskan malamute i Skandinavien, men nyligen har det börjat dyka upp fall igen. Ett gentest beräknas finnas kommersiellt tillgängligt inom en snar framtid. Bilden är arrangerad.*

\***CECILIA RHODIN**, leg veterinär, specialist i hundens och kattens sjukdomar, diplomate european college of veterinary neurology, Universitetsdjursjukhuset, SLU, 750 07 Uppsala.  
**IZABELLA BARANOWSKA KÖRBERG**, biolog med inriktning mot molekylär genetik, FD, Institutionen för husdjursgenetik, SLU, Box 597, 751 24 Uppsala. 751 24 Uppsala.

## Några minuter med Åke Hedhammar

TEXT OCH FOTO: SUZANNE FREDRIKSSON



*Under hela din karriär som veterinär har du varit involverad i "allt" som rör hund, nämn det största som hänt inom området?*

– Det är de tekniska möjligheterna att studera hundens genom, och allt som detta innebär för den komparativa forskningen. Tack vare den epidemiologiska och populationsgenetiska grund vi redan lagt här i Sverige, var vi på den veterinära sidan också väl förberedda för att ta emot ny kunskap och har snabbt kunnat omsätta den i molekylärgenetiska hundstudier.

*Hur mycket har ditt engagemang i Svenska Kennelklubben betytt?*

– Jag har arbetat som fristående konsult i veterinära frågor åt Svenska Kennelklubben sedan 1978. Det har betytt väldigt mycket eftersom jag alltid har fått gehör och stöd oavsett vem som varit VD och ordförande. Stora resurser – både ekonomiska och data – har ställts till forskningens förfogade. Utvecklingen på den personella sidan på kennelklubbens kansli har också varit remarkabel. Från några få deltidskonsulter är det i dag sju personer anställda på avdelningen för avel och hälsa som också ansvarar för de veterinära frågorna.

*Hur ligger Sverige till internationellt inom hundavelsforskningen?*

– Vi har all anledning att vara stolta över det vi utträttar, men det räcker inte att vara framgångsrik på hemmaplan. Vår målsättning med sunda hundar måste få bättre genomslag internationellt. Först då kommer det att få en märkbar effekt på hundaveln i stort.

*Vad är det största misstaget som gjorts inom hundaveln?*



Åke Hedhammar är nöjd med att ha varit delaktig i en hel del som hänt inom forskningsområdet hund. På bilden syns också familjen Hedhammars ögonsten Mira.

– Selektion för utseende och uppdelning i fler och fler raser. Det pågår dock seriösa diskussioner inom kennelorganisationen, med special- och rasklubbar, att "backa bandet" lite och återgå till såväl mindre extremt utseende som vidare rasbegrepp utan uppdelning beroende på hårlag och färg till exempel.

*Det ryktas om att du snart är pensionär, vad gör du om tio år?*

– Då är jag åskådare, nöjd med att ha varit delaktig i en fantastisk utveckling. Jag kommer givetvis alltid att följa med i vad som händer inom den fortsatta forskningen, men inte styra och ställa lika mycket som hittills. ■