



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Serotonins betydelse för sinnesstämning hos hund med fokus på aggressivitet och oro



Anna Fahlgren

Serotonins betydelse för sinnesstämning hos hund med fokus på aggressivitet och oro

The impact of serotonin on mental health in dogs with focus on aggression and anxiety

Anna Fahlgren

Handledare: Eva Sandberg, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator: Katja Höglund, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Kandidatarbete i husdjursvetenskap

Kurskod: EX0553

Program: Agronomprogrammet - Husdjur

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2018

Omslagsbild: Anna Fahlgren

Nyckelord: Aggressivitet, hund, oro, serotonin, sinnesstämning

Keywords: Aggression, anxiety, dog, mentality, serotonin

Abstract

Behavioural problems in dogs might affect the welfare of both humans and dogs negatively. Today, psychological diseases such as depression, are common in humans. In contrast, in dogs, behavioural problems associated with separation and anxiety are commonly reported. Serotonin has appeared to be important for development of depression in humans, and it can therefore be interesting to study if changes in serotonin levels are correlated to behavioural problems in dogs as well. This literature study aims to investigate if there are associations between serotonin and behaviour in dogs and if breed, gender, feed and exercise can affect the serotonin concentration. Since the literature mainly reports studies on aggression and anxiety in dogs this literature study focuses on these issues. Serotonin is a biogenic amine, synthesized from tryptophan, and can be classified as neurotransmitter, a hormone or a mitogen. It has several functions and operates for example in the central nervous system, the gastrointestinal tract and the cardiovascular system. There are seven subtypes of serotonin receptors which are called 5-HT₁₋₇. The serotonin concentration has been reported to be lower in aggressive and anxious dogs. The concentration may be affected by breed, and possibly by gender and age. A larger amount of tryptophan in the food can have an impact on the concentration, as well as exercise. However, further research is required since many of the studies show contradictory results.

Sammanfattning

Beteendeproblem hos hund kan påverka både människors och hundars välfärd negativt. Psykisk ohälsa, som depression, är idag mycket vanligt hos människor. Hos hundar rapporteras istället ofta orosrelaterade beteendeproblem såsom separationsångest och rädslor. Hos människa har serotonin visat sig ha betydelse för utvecklandet av depression, och det kan därför vara av intresse att undersöka om det finns motsvarande samband hos hund. Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka hur sinnesstämningen hos hund påverkas av serotonin, samt om ras, kön, ålder, foder och motion har någon inverkan. Då merparten av litteraturen behandlar aggressivitet och oro hos hund har denna litteratursammanställning fokuserat på detta. Serotonin syntetiseras från tryptofan och är en biogen amin som kan fungera som neurotransmittor, hormon eller mitogen. Serotonin har flera olika funktioner, bland annat verkar substansen i det centrala nervsystemet, magtarmkanalen och i hjärt-kärlsystemet. För närvarande finns sju huvudgrupper av serotoninreceptorer som kallas för 5-HT₁₋₇. Det tycks finnas vissa samband mellan serotonin och sinnesstämning hos hund och serotoninkoncentrationen tycks ofta kunna vara lägre hos aggressiva och oroliga hundar. Koncentrationen har rapporterats kunna påverkas av hundens ras, och möjligtvis kön och ålder. En högre andel tryptofan i fodret kan eventuellt ha en inverkan på koncentrationen och även hundens motion kan möjligtvis påverka serotoninivåerna. Flera studier visar dock motsägelsefulla resultat och ytterligare forskning inom området behövs.

Introduktion

Hundar utgör en stor del av samhället, i Sverige finns idag ungefär 900 000 hundar (Jordbruksverket, 2018). Uppvisar hundarna beteendeproblem såsom aggression kan detta utgöra en fara för människor på grund av risken att bli biten (Overall & Love, 2001). Även hundarnas egen välfärd kan drabbas negativt då det finns risk att hunden får försämrad livskvalitet på grund av oro eller aggressivitet och dessa problem kan även medföra avlivning (Vermeire *et al.*, 2011).

Idag finns fler än 300 miljoner människor i världen som är drabbade av depression (World Health Organisation, 2018). Depression har symptom som nedstämdhet, oro, trötthet och sämre koncentrationsförmåga. Individen kan tappa intresse för sådant som tidigare har känts roligt och sjukdomen kan medföra tankar på döden och även att personer väljer att ta sitt liv. När det gäller hund har istället orosrelaterade beteendeproblem beskrivits i litteraturen, exempelvis separationsångest eller olika typer av rädslor (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008).

Hos människor har individens serotoninkoncentration visat sig ha betydelse för depression. En minskad syntes av serotonin kan höra samman med depression (Frey *et al.*, 2010) och en förändrad koncentration av serotonin i cerebrospinalvätskan kan höra samman med aggressivitet (Moberg *et al.*, 2011). Eftersom serotonin har visat sig påverka människors beteende och välmående är det intressant att undersöka vilken betydelse substansen kan ha för hundars beteende. Detta är både av intresse för människans skull då aggressiva och oroliga hundar i samhället medför fara men även för hundens egen välfärd.

Syftet med denna litteraturstudie är att undersöka om sinnesstämning hos hund påverkas av serotonin, samt om ras, kön, ålder, foder och motion kan påverka koncentrationerna. Då merparten av litteraturen behandlar aggressivitet och oro hos hund har fokus lagts på dessa områden.

Bakgrund - serotonin

Funktion

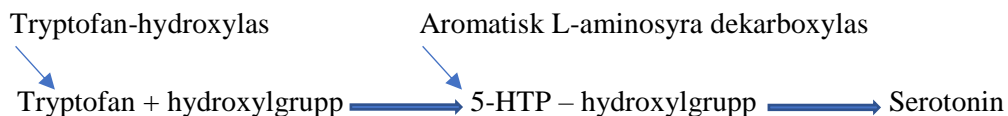
Serotonin klassas som en biogen amin eftersom den har en aminogrupp (NH₂) och kan fungera som en neurotransmittor, ett hormon (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008) eller en mitogen som stimulerar celledelning (Fanburg & Lee, 1997). Ett annat namn för serotonin är 5-hydroxytryptamin vilket förkortas 5-HT (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008) och 5-HIAA är en metabolit av serotonin (Reisner *et al.*, 1996). Serotonin verkar både i centrala nervsystemet och i andra delar av kroppen som i mag-tarmkanalen och i hjärt-kärlsystemet (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008). Serotonin har bland annat visat sig ha betydelse för

aggregation av trombocyter (Hilton & Cumings, 1971), rörlighet i mag-tarmkanalen och för sammandragning av glatt muskulatur (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008). Studieresultat tyder på att förändringar i serotonininimering kan ha betydelse för utvecklingen av sjukdomen myxomatös hjärtklaffsdegeneration (MMVD) hos hund (Ljungvall *et al.*, 2013). Serotonin har också visat sig påverka reglering av sömn (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008) och sinnesstämning hos både människor (Frey *et al.*, 2010) och hundar (Rosado *et al.*, 2010).

Syntetisering

Serotonin syntetiseras från den essentiella aminosyran tryptofan (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008) som transporteras med hjälp av proteinet albumin i blodet (Sainio *et al.*, 1996). Upptaget av tryptofan från blod till hjärna påverkas av halten av andra aminosyror som använder samma transportsystem som tryptofan. Bland dessa finns till exempel metionin, valin och tyrosin, som på detta sätt konkurrerar med varandra.

Tryptofan hydroxyleras med hjälp av enzymet tryptofan-hydroxylas, vilket innebär att en hydroxylgrupp tillförs (Figur 1). Detta medför att 5-hydroxytryptofan (5-HTP) bildas. Serotonin bildas sedan genom dekarboxylering av 5-HTP med hjälp av enzymet aromatisk L-aminosyra dekarboxylas. Dekarboxylering innebär att en hydroxylgrupp avlägsnas.



Figur 1. I första steget sker hydroxylering av tryptofan till 5-HTP och i nästa steg sker dekarboxylering av 5-HTP till serotonin (modifierad efter Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008).

Serotonintransportören ”SERT”, även kallad 5-HTT, transporterar serotonin från den extracellulära vätskan till presynapsen och medför på detta sätt återupptag av neurotransmittorn i nervcellen (Torres *et al.*, 2003). Förutom i det centrala nervsystemet finns ”SERT” även på andra ställen i kroppen, exempelvis binjurar och mag-tarmkanal.

Receptorer

Det finns sju huvudgrupper av serotoninreceptorer, vilka kallas för 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ och 5-HT₇ (Mohammad-Zadeh *et al.*, 2008). Receptorerna delas i sin tur in i undergrupper. Receptorn 5-HT_{2A} finns i det centrala nervsystemet och har visat sig ha betydelse för oro och impulsiv aggression hos hund (Vermeire *et al.*, 2011). Ett signifikant lägre bindningsindex i receptorn har detekterats hos hundar som uppvisat oro och ett högre hos hundar som uppvisat impulsiv aggression. Vid knockout av genen för receptorn 5-HT_{1A} har

möss uppvisat mer oro (Heisler *et al.*, 1998), medan avsaknad av 5-HT_{1B} kan öka aggressivt beteende (Ramboz *et al.*, 1996).

Mätning av serotonin i olika media

Serotoninkoncentrationen har i studier mätts i cerebrospinalvätska hos hundar som avlivats i samband med att mätningarna gjorts (Reisner *et al.*, 1996). Djur har även sövts i samband med provtagningen, vilket har gjorts hos råttor (Audhya *et al.*, 2012). Mätning av serotoninkoncentrationen kan även göras i serum, plasma och trombocyter (León *et al.*, 2012). Koncentrationen av serotonin i trombocyter och plasma har visat sig ha en signifikant positiv korrelation med serotoninkoncentrationen i cerebrospinalvätska hos människor och råttor (Audhya *et al.*, 2012). Serotoninkoncentrationen i trombocyterna har enligt Audhya *et al.* (2012) visat sig ha störst samband med koncentrationen i cerebrospinalvätskan. Trombocyternas serotonin läcker dock ut i serum efter provtagning. Mätning av serotonin i serum ger därmed ett indirekt mått på koncentrationen av serotonin i trombocyter och är en enklare metod än att mäta i trombocyter hos hund (León *et al.*, 2012). Även serotoninkoncentration i urin har hos människor och råttor visat sig ha en positiv korrelation med värdet i cerebrospinalvätska, men har inte lika stark korrelation som mellan koncentrationerna mellan trombocyter och cerebrospinalvätska (Audhya *et al.*, 2012).

Serotonins påverkan på mentaliteten hos hund

Symptom på depression hos människa kan vara oro och ha påverkan på humöret genom humörsvängningar (World Health Organisation, 2018). Oroliga och aggressiva hundar har visat sig ha en förändrad serotoninhalt, och aggressivitet och oro är beteenden som kan uppvisas av en och samma hund (Rosado *et al.*, 2010).

Aggressivitet och oro hos hund

Aggressiva hundar har visat sig kunna ha lägre koncentration av serotonin i serum jämfört med hundar som inte anses aggressiva (Rosado *et al.*, 2010; León *et al.*, 2012). I en studie av Rosado *et al.* (2010) jämfördes serumkoncentrationer av serotonin hos 80 aggressiva hundar med en kontrollgrupp av 19 hundar som inte ansågs aggressiva. De aggressiva hundarna klassificerades i olika grupper. Den första gruppen bestod av hundar som uppvisade aggression som var riktad mot familjemedlemmar. En annan grupp bestod av hundar som uppvisade defensiv aggression gentemot okända människor, medan en tredje grupp uppvisade offensiv aggression mot främmande människor. Hundarna klassificerades även till en primär och sekundär grupp och olika typer av aggressioner visades upp. Det fanns även en grupp för aggression som inte passade in i någon av definitionerna. Femtiosju hundar uppvisade främst

aggressivitet mot familjemedlemmar, 13 defensiv aggression, fem offensiv aggression och fem klassificerades till gruppen med övrig aggression. Fyrtioen procent av hundarna hade även problem med separationsångest eller annan oro. Medelvärdet för serumkoncentrationen av serotonin var signifikant lägre för alla aggressiva hundar (Tabell 1). Gruppen med hundar som var defensivt aggressiva hade den lägsta medelkoncentrationen av serotonin i blodet, men skillnaden var inte signifikant skiljt från övriga aggressiva hundar.

Serotoninhalten har även visat sig vara lägre i serum hos hundar efter det att de har provocerats till att bli aggressiva (Andrea *et al.*, 2015). Enligt en studie av Andrea *et al.* (2015) var medelkoncentrationen i serum hos 10 hundar signifikant lägre när de uppvisade aggressivitet efter att ha blivit provocerade, jämfört med innan de blivit provocerade (Tabell 1). De flesta hundarna var lugna vid första blodprovstagningen, men en hund var orolig och en annan var svår att ta blodprov på.

Förutom i serum har även en lägre koncentration serotonin hittats i trombocyter samt plasma hos aggressiva hundar (León *et al.*, 2012). Serotoninhalten jämfördes av León *et al.* (2012) mellan en kontrollgrupp bestående av 10 hundar som inte var aggressiva och 28 aggressiva hundar. De aggressiva hundarna hade en signifikant lägre medelkoncentration av serotonin i serum jämfört med kontrollgruppen (Tabell 1). Kontrollgruppen hade även en signifikant högre koncentration serotonin i plasma och trombocyter.

Tabell 1 - Serotoninkoncentration i serum hos aggressiva respektive icke aggressiva hundar i olika studier

Studie	Antal aggressiva hundar	Antal icke aggressiva hundar	Serotoninkoncentration i serum (ng/ml) hos aggressiva hundar	Koncentration av serotonin i serum (ng/ml) hos hundar som inte anses aggressiva
Rosado <i>et al.</i> (2010)	80	19	278.5	387.4
Andrea <i>et al.</i> (2015)	10	10	146.1	265.7
León <i>et al.</i> (2012)	28	10	209.6	282.5

Halten av serotonin har även visat sig vara lägre i urin hos impulsiva hundar (Wright *et al.*, 2012). I en studie av Wright *et al.* (2012) bedömdes hundars impulsivitet genom bland annat hur snabbt de blev aggressiva, och impulsiva beteenden graderades utifrån en skala där de mest impulsiva hundarna fick högst poäng. Halten av 5-HIAA var signifikant lägre i urin från hundar som hade högre poäng för impulsivitet jämfört med de som hade lägre poäng.

Koncentrationen av serotonin kan vara lägre i cerebrospinalvätska hos aggressiva hundar (Reisner *et al.*, 1996). Vid mätning av 5-HIAA i cerebrospinalvätskan hos en kontrollgrupp av 19 hundar samt 21 hundar som ansågs vara dominant aggressiva fann Reisner *et al.* (1996) att halten var signifikant högre hos kontrollgruppen jämfört med de aggressiva hundarna.

Inverkan av kön, ålder och ras på serotoninhalten

Det finns forskning som har kommit fram till att serotoninhalten hos människor kan påverkas av kön (Sakai *et al.*, 2006; Frey *et al.*, 2010), medan annan forskning på både hund (Rosado *et al.*, 2010) och människa (Nilsson *et al.*, 2007) säger det motsatta. Ålder har visat sig kunna påverka serotoninkoncentrationen hos människor (Chugani *et al.*, 1999) och hos hund har ras visat sig ha en inverkan (Amat *et al.*, 2013).

Kön

Rosado *et al.* (2010) hittade ingen signifikant skillnad mellan koncentrationen av serotonin i serum hos aggressiva hundar av olika kön eller mellan hundar av olika kön i kontrollgruppen. Avsaknad av en signifikant könsskillnad har även konstaterats hos människa (Nilsson *et al.*, 2007). I en jämförelse av 13 kvinnor med 30 män hittades ingen skillnad mellan koncentrationen av 5-HIAA i cerebrospinalvätska.

Det finns dock studier på människor som har kommit fram till att det finns könsskillnad (Sakai *et al.*, 2006; Frey *et al.*, 2010). Kvinnor som är deprimerade har visat sig ha signifikant högre syntes av serotonin i delar av det centrala nervsystemet jämfört med män som lider av depression (Frey *et al.*, 2010). I limbiska systemet och prefrontala cortex har syntesen visat sig vara mer omfattande hos kvinnor. Enligt Frey *et al.* (2010) kan detta bero på att det krävs en lägre serotonin syntes för att män ska utveckla depression jämfört med kvinnor. Hos friska män har syntesen av serotonin visat sig vara signifikant högre i cerebrala cortex jämfört med kvinnor som inte är drabbade (Sakai *et al.*, 2006). Skillnader mellan friska mäns serotonin syntes och män som lider av depression har därmed visat sig vara större än hos friska jämfört med drabbade kvinnor (Frey *et al.*, 2010).

Ålder

Skillnader gällande serotoninhalten har observerats hos människor i olika åldrar (Chugani *et al.*, 1999). Möjligheten att syntetisera serotonin har visat sig vara högre hos unga jämfört med vuxna, och öka under de första levnadsåren. Enligt Chugani *et al.* (1999) kan denna ökning ske fram till ungefär fem års ålder och därefter börja avta fram till tonåren då det blir likvärdigt som för vuxna.

Ras

Det kan finnas skillnad hos olika raser när det gäller serotoninkoncentration hos aggressiva hundar (Amat *et al.*, 2013). I en studie av Amat *et al.* (2013) jämfördes

serotoninkoncentrationen i serum hos 19 aggressiva hundar av rasen engelsk cocker spaniel med 20 aggressiva hundar av annan ras eller blandras. Gruppen med engelsk cocker spaniel hade ett medelvärde för serotoninkoncentrationen som var signifikant lägre än för gruppen med andra raser och blandraser. Studien baserades på tidigare upptäckter att engelsk cocker spaniel kan ha en ökad risk för att uppvisa impulsiv aggression, vilket Amat *et al.* (2013) kom fram till kan vara kopplat till en lägre serotoninkoncentration.

Genetiska skillnader har studerats mellan olika raser för gener som har betydelse för serotoninreceptorer (Masuda *et al.*, 2004; van den Berg *et al.*, 2005). Genen *htr1A* som kodar för 5-HT_{1A} studerades av van den Berg *et al.* (2005) hos 41 hundar av raserna golden retriever, shetland sheepdog, dobermann, beagle, norsk älghund, boxer och cairnterrier. Genetisk variation upptäcktes i form av tre haplotyper, G-C, T-C och G-A varav T-C var den mest förekomna haplotypen som hittades hos 25 av hundarna. Fem av totalt sju hundar som tillhörde hundrasen Boxer hade haplotypen G-A. Variation i frekvens av olika haplotyper kan enligt van den Berg *et al.* (2005) ha betydelse för temperament hos olika hundraser.

Genetiska markörer för genen 5-*htr1B* som kodar för receptorn 5-HT_{1B} har studerats hos flera hundraser (Masuda *et al.*, 2004). Hos labrador retriever, malteser, dvärgschnauzer, shiba, och golden retriever studerades sex ”single nukleotid polymorfism” (SNPs) för genen 5-HT_{1B} av Masuda *et al.* (2004). Hos majoriteten av raserna, förutom hos dvärgschnauzer och malteser förekom SNP C660G och G246A. Två SNPs fanns enbart hos golden retriever, A157C och G57A. Studien visade på variation inom och mellan olika raser för genen.

Öka serotonins tillgänglighet

Serotonins tillgänglighet kan påverkas av olika faktorer. Hos hund har läkemedel (Fitzgerald & Bronstein, 2013) och foder (Andrea *et al.*, 2015; Sechi *et al.*, 2017) visat sig ha inverkan på tillgängligheten. Motion har visat sig ha inverkan på serotoninhalt hos råttor (Wang *et al.*, 2013) och människor (Wipfli *et al.*, 2011).

Läkemedel

Oroliga hundar kan behandlas med antidepressiva läkemedel, vilket har visat sig kunna minska förekomst av ororelaterade beteenden (Simpson *et al.*, 2007). Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI-preparat), dit exempelvis fluoxetin klassas, bidrar till ökad serotoninnivå i det presynaptiska membranet i nervcellen genom blockering av återupptag (Fitzgerald & Bronstein, 2013).

I en studie av Simpson *et al.* (2007) behandlades hundar som led av separationsångest med fluoxetin eller placebo, samtidigt som ägarna fick följa en plan för ett beteendeprogram. Forskare och djurägare visste inte vilka hundar som fått fluoxetin eller placebo. I planen ingick

att ägarna skulle förändra sitt beteende genom att succesivt vänja hunden vid att vara ensam hemma, ignorera hunden vid lämnandet och att ägaren inte skulle uppmärksamma hunden vid hemkomsten förrän den var lugn. Förbättring skedde hos hundar både om de hade behandlats med fluoxetin eller med placebo, men det gick snabbare hos de hundar som medicinerades. Efter en vecka hade orosrelaterade beteenden minskat hos 17 % av hundarna som fått placebo och hos 42 % som fått läkemedel. Efter åtta veckor kunde förbättring observeras hos 50 % av hundarna som fått placebo och 72 % av de behandlade hundarna.

Foder

En förändrad diet med mer tryptofan kan höja halten serotonin i blodet hos oroliga hundar (Sechi *et al.*, 2017). En kontrollgrupp av 35 hundar fick i en studie av Sechi *et al.* (2017) en diet som uppfyllde det dagliga behovet, medan en grupp bestående av hundar som hade beteendeproblem kopplade till oro och stress fick en diet med tillskott. Dieten innehöll bland annat tillskott av grönt te-extrakt som innehåller höga halter tryptofan. Båda dieterna gavs till hundarna i 45 dagar. Serotoninhalten i serum ökade signifikant i gruppen med de oroliga hundarna. För kontrollgruppen var skillnaden i serotoninkoncentration innan byte av diet och efter behandling inte signifikant.

En diet med 28 % protein utan tillskott av tryptofan medförde en lägre serumkoncentration serotonin i blodet hos hundar jämfört med en diet med 25 % protein och tillskott av tryptofan (Andrea *et al.*, 2015). En lägre andel tryptofan av de totala antalet aminosyror medför en minskad produktion av serotonin, även om en diet med högre proteininnehåll totalt sett innehåller en högre halt aminosyror. Andrea *et al.* (2015) kom även fram till att hundar som har fått en diet med tillskott av tryptofan kan ha en högre halt serotonin i blodet vid uppvisande av aggressivt beteende jämfört med hundar som inte fått tillskott. Serotoninhalten kan även påverka vilken typ av aggressivt beteende hundar uppvisar efter att de blivit provocerade. Hundar som hade lägst serotoninkoncentration i serum uppvisade i studien av Andrea *et al.* (2015) dominant aggression, medan hundar med den högsta serumkoncentrationen uppvisade territorial aggression. Studien var dock ej blindad.

Motion

Fysisk aktivitet kan minska symptom kopplade till depression och oro hos människor (Wipfli *et al.*, 2011) och motion har hos råttor visat sig kunna medföra ökad halt av serotonin i det centrala nervsystemet (Wang *et al.*, 2013). I en studie av Wang *et al.* (2013) delades råttor in i en kontrollgrupp, en grupp som hade tillgång till hjul att springa i under fyra veckor, och råttor som blev utsatta för stress genom att individuellt hållas i trånga cylindrar under sex timmar per dag i tre veckor. Det fanns även en grupp som hade möjlighet att springa i hjul under fyra veckor för att sedan utsättas för stress i tre veckor. Serotoninhalten i hippocampus studerades med hjälp av kromatografi och mättes i ng/g våtviktsvävnad. Halten var signifikant högre hos gruppen som haft möjlighet att springa.

Wipfli *et al.* (2011) jämförde serotoninhalten i serum innan och efter sju veckor av träning eller lättare aktivitet. Träningsgruppen cyklade 30 minuter tre gånger i veckan då de skulle uppnå en 70 % maxpuls för sin åldersgrupp. En kontrollgrupp genomförde också tre 30 minuters pass per vecka, men istället yoga och stretchövningar. Serotoninhalten minskade signifikant i serum efter träning hos träningsgruppen, vilket Wipfli *et al.* (2011) drog slutsatsen kan bero på att motion och SSRI-preparat har en liknande verkan, nämligen att serotoninkoncentrationen i serum minskar. Wipfli *et al.* (2011) baserade sina antaganden på tidigare studier som visat på en minskad serotoninkoncentration i serum, plasma och trombocyter hos människor i samband med behandling med SSRI-preparat.

Diskussion

Flera studier har observerat en lägre koncentration av serotonin i serum hos aggressiva (Rosado *et al.*, 2010; León *et al.*, 2012) och oroliga hundar (Rosado *et al.*, 2010), vilket visar på att det kan finnas ett samband mellan serotoninivåer och aggression. I studien av Wright *et al.* (2012) konstaterades att mer impulsiva hundar hade lägre koncentration av 5-HIAA i urin. Däremot var det inte enbart beteenden som var kopplade till aggressivitet utan även andra impulsiva beteenden som bedömdes. Låg serotoninhalten i urin kan därför delvis vara kopplad till impulsiv aggressivitet. Det tycks dessutom finnas ett samband mellan serotoninhalten i cerebrospinalvätska och aggressivitet, eftersom en lägre koncentration av 5-HIAA har kunnat detekteras hos aggressiva hundar (Reisner *et al.*, 1996).

Eftersom det enligt Audhya *et al.* (2012) har upptäckts en positiv korrelation mellan serotoninhalten i cerebrospinalvätska och trombocyter, och även mellan plasma och urin hos människor och råttor, kan det antas att motsvarande samband även kan finnas hos hundar. Att en lägre koncentration av serotonin upptäckts i trombocyter och plasma hos aggressiva hundar (León *et al.*, 2012) kan på detta sätt eventuellt vara korrelerat med lägre koncentration i cerebrospinalvätska vilket observerats hos aggressiva hundar (Reisner *et al.*, 1996). Eftersom mätning i cerebrospinalvätska enligt Reisner *et al.* (1996) kan medföra att hundar tvingas avlivas alternativt sövas (Audhya *et al.*, 2012) finns det behov av att kunna analysera serotonin i andra media. Serumanalyser kan vara ett alternativ då det är enklare än att mäta i trombocyter och samtidigt ger ett indirekt mått på koncentrationen i trombocyter (León *et al.*, 2012). Eftersom serotoninhalten i trombocyter har visat sig ha störst samband med koncentrationen i cerebrospinalvätska (Audhya *et al.*, 2012), vore det intressant att studera om denna korrelation även finns för koncentrationen i serum hos hund.

Rasskillnader har kunnat konstateras när det gäller jämförelse av serotoninhalten hos aggressiva engelska cocker spaniels med andra aggressiva hundar (Amat *et al.*, 2013). Däremot är den rasspecifika forskningen angående serotoninhalten i dagsläget begränsad, både när det gäller

aggressiva hundar och hundar som inte anses vara aggressiva. Genetiska skillnader som har upptäckts i gener som kodar för receptorer hos olika raser (Masuda *et al.*, 2004; van den Berg *et al.*, 2005), skulle eventuellt kunna ha inverkan på temperamentet (van den Berg *et al.*, 2005).

Enligt studien av Rosado *et al.* (2010) upptäcktes ingen könsskillnad gällande serotonin, men det behövs mer forskning för att klargöra om skillnader kan finnas eller inte. Att serotonin syntesen hos män är lägre vid depression jämfört med hos kvinnor (Frey *et al.*, 2010), samt att syntesen är lägre hos friska kvinnor jämfört med friska män (Sakai *et al.*, 2006), är en aspekt som även skulle vara intressant att studera hos hund. Att serotonin syntesen ökar under de första levnadsåren hos människor för att sedan avta (Chugani *et al.*, 1999), skulle eventuellt också kunna vara likartad hos hund.

Medicinering har visat sig minska oro hos hundar (Simpson *et al.*, 2007). Även en plan för hur ägarna ska ändra sitt beteende kan ha en effekt enligt Simpson *et al.* (2007), vilket på så sätt både kan vara ett komplement eller ett alternativ till medicinering. Även om en snabbare minskning av orosrelaterade beteenden kan ses med läkemedel så kan det även ge effekt om ägarna förändrar sitt beteende. Det vore därför intressant med fler studier som undersöker hur ägarnas beteende påverkar hundens serotoninhalt.

Andra alternativ till läkemedel kan vara tryptofan (Andrea *et al.*, 2015; Sechi *et al.*, 2017) eller eventuellt mer motion (Wipfli *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2013). Eftersom tryptofan har visat sig kunna höja serotoninhalten (Andrea *et al.*, 2015; Sechi *et al.*, 2017) kan tillskott av tryptofan möjligtvis ha inverkan på aggressivitet och oro hos hund. Studier kring motions påverkan skulle behövas när det gäller hund. Eftersom motion har visat sig verka likartat som SSRI-preparat genom att minska oro hos människa (Wipfli *et al.*, 2011) och medföra högre serotoninhalt i hippocampus hos råttor (Wang *et al.*, 2013), skulle detta även kunna ha betydelse för hundar.

Flera studier jämför grupper med ett litet antal individer vilket kan påverka den statistiska jämförelsen negativt. Risken finns att resultatet kan bli missvisande då enstaka djur får stort inflytande jämfört med om fler individer hade inkluderats, alternativt kan en verklig skillnad vara svår att påvisa statistiskt på grund av för få individer per studerad grupp och därmed för låg så kallad "power" hos studien. Studieupplägg skiljer sig också mycket åt mellan studier vilket kan göra det svårt att jämföra resultaten då förutsättningarna varierat. Eftersom analysmetoderna också kan variera mellan olika studier är det svårt att jämföra absoluta koncentrationer mellan olika arbeten. Däremot kan studier jämföras med avseende på relativa skillnader i olika parametrar. Studieupplägget av Amat *et al.* (2013) då engelska cocker spaniels jämfördes med andra raser och blandraser kan ha påverkats av vilka raser och blandraser som inkluderades. För att få en mer rättvisande jämförelse kunde det ha varit bättre att jämföra aggressiva och icke-aggressiva engelska cocker spaniels med varandra samt aggressiva och icke-aggressiva hundar av en eller flera andra raser. Sechi *et al.* (2017) gav en typ av diet till oroliga hundar och en annan diet till en kontrollgrupp, vilket gjorde att det är

svårt att jämföra effekten av en viss diet mellan grupperna i denna studie. Hur aggression definierats varierar också och ibland framkommer det inte hur denna indelning har gjorts. Detta kan förstås ha stor inverkan på hur resultatet blir i de olika studierna.

Depression hos människor kan förutom humörsvängningar och oro även yttra sig genom passivitet och minskad glädje (World Health Organisation, 2018). Hundar som mår psykiskt dåligt kan eventuellt också bli passiva, men i dagsläget finns det inte mycket forskning kring sambandet mellan passivitet och serotoninkoncentration hos hund. Eventuellt skulle detta kunna bero på att passiva hundar inte utgör en fara eller problem för människor och att den typen av studier därför inte varit lika prioriterade. Vidare studier inom området vore därför intressanta då en passiv hund också borde kunna ha en försämrad livskvalitet även om detta oftast inte innebär lika stora problem för hundägaren som en hund som är utåtagerande.

Slutsats

Aggressiva och oroliga hundar har i studier visat sig kunna ha en förändrad serotoninhalt i serum, plasma, trombocyter, cerebrospinalvätska och urin. Serotoninkoncentrationen har rapporterats kunna påverkas av ras, och möjligtvis även av kön och ålder. Foder har i vissa studier visat sig kunna påverka serotoninkoncentrationen om det innehåller hög andel tryptofan, och även motion kan möjligtvis ha betydelse. Resultaten är dock motsägelsefulla och det behövs därför mer forskning inom området.

Referenser

- Amat, M., Le Brech, S., Camps, T., Torrente, C., Mariotti, V.M., Ruiz, J.L. & Manteca, X. (2013). Differences in serotonin serum concentration between aggressive English cocker spaniels and aggressive dogs of other breeds. *Journal of Veterinary Behavior*, vol. 8 (1), ss. 19-25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2012.04.003>
- Andrea, K.T., Astrid-Simone, G., Simona, Z., Cristina, P., Ileana, B., Liliana, C. & Ioan, T. (2015). The Impact of Dog Feeding on their Aggressiveness. *Advances in Animal and Veterinary Sciences*, vol. 3 (9), ss. 503-506. DOI: <http://dx.doi.org/10.14737/journal.aavs/2015/3.9.503.506>
- Audhya, T., Adams, J.B. & Johansen, L. (2012). Correlation of serotonin levels in CSF, platelets, plasma and urine. *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1820 (10), ss. 1496-1501. DOI: [10.1016/j.bbagen.2012.05.012](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2012.05.012)
- Chugani, D.C., Muzik, O., Behen, M., Rothermel, R., Janisse, J.J., Lee, J. & Chugani, H.T. (1999). Developmental Changes in Brain Serotonin Synthesis Capacity in Autistic and Nonautistic Children. *Annals of Neurology*, vol. 45 (3), ss. 287-295. DOI: [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(199903\)45:3<287::AID-ANA3>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1531-8249(199903)45:3<287::AID-ANA3>3.0.CO;2-9)
- Fanburg, B.L. & Lee, S.L. (1997). A new role for an old molecule: serotonin as a mitogen. *American Journal of Physiology*, vol. 272 (5), ss. 795-806. DOI: [10.1152/ajplung.1997.272.5.L795](https://doi.org/10.1152/ajplung.1997.272.5.L795)
- Fitzgerald, K.T. & Bronstein, A.C. (2013). Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure. *Companion Animal Medicine*, vol. 28 (1), ss. 13-17. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.03.003>
- Frey, B.N., Skelin, I., Sakai, Y., Nishikawa, M. & Diksic, M. (2010). Gender differences in α -[¹¹C]MTrp brain trapping, an index of serotonin synthesis, in medication-free individuals with major depressive disorder: A positron emission tomography study. *Psychiatry Research*, vol. 183 (2), ss. 157-166. DOI: [10.1016/j.psychres.2010.05.005](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.05.005)
- Heisler, L.K., Chu, H-M., Brennan, T.J., Danao, J.A., Bajwa, P., Parsons, L.H. & Tecott, L.H. (1998). Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT_{1A} receptor mutant mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 95 (25), ss. 15049-15054. Tillgänglig: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC24573/> [2018-04-03]
- Hilton, B.P. & Cumings, J.N. (1971). An assessment of platelet aggregation induced by 5-hydroxytryptamine. *Journal of Clinical Pathology*, vol. 24 (3), ss. 250-258. Tillgänglig: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC476964/> [2018-04-16]
- Jordbruksverket (2018). *Statistik ur hundregistret*. Tillgänglig: <http://www.jordbruksverket.se/amnesomraden/djur/olikaslagsdjur/hundarochkatter/hundregistret/statistik.4.45fb0f14120a3316ad78000672.html> [2018-04-01]

- León, M., Rosado, B., García-Belenguer, S., Chacón, G., Villegas, A. & Palacio, J. (2012). Assessment of serotonin in serum, plasma, and platelets of aggressive dogs. *Journal of Veterinary Behavior*, vol. 7 (6), ss. 348-352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jveb.2012.01.005>
- Ljungvall, I., Höglund, K., Lilliehöök, I., Oyama, M.A., Tidholm, A., Tvedten, H. & Häggström, J. (2013). Serum Serotonin Concentration Is Associated with Severity of Myxomatous Mitral Valve Disease in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol. 27 (5), ss. 1105-1112. DOI: [10.1111/jvim.12137](https://doi.org/10.1111/jvim.12137)
- Masuda, K., Hashizume, C., Ogata, N., Kikusui, T., Takeuchi, Y. & Mori, Y. (2004). Sequencing of Canine 5-Hydroxytryptamine Receptor (5-HTR) 1B, 2A, 2C Genes and Identification of Polymorphisms in the 5-HTR1B Gene. *Journal of Veterinary Medical Science*, vol. 66 (8), ss. 965-972. DOI: <https://doi.org/10.1292/jvms.66.965>
- Moberg, T., Nordström, P., Forslund, K., Kristiansson, M., Åsberg, M. & Jokinen, J. (2011). CSF 5-HIAA and exposure to and expression of interpersonal violence in suicide attempters. *Journal of Affective Disorders*, vol. 132 (1-2), ss. 173-178. DOI: [10.1016/j.jad.2011.01.018](https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.01.018)
- Mohammad-Zadeh, L.F., Moses, L. & Gwaltney-Brant, S.M. (2008). Serotonin: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, vol. 31 (3), ss. 187-199. DOI: [10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x)
- Nilsson, N.K., Nordin, C., Jönsson, E.G., Engberg, G., Linderholm, K.R. & Erhardt, S. (2007). Cerebrospinal fluid kynurenic acid in male and female controls – Correlation with monoamine metabolites and influences of confounding factors. *Journal of Psychiatric Research*, vol. 41 (1-2), ss. 141-151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2005.12.001>
- Overall, K.L. & Love, M. (2001). Dog bites to humans-demography, epidemiology, injury and risk. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 218 (12), ss. 1923-1934. DOI: [10.2460/javma.2001.218.1923](https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.1923)
- Ramboz, S., Saudou, F., Amara, D.A., Belzung, C., Segu, L., Misslin, R., Buhot, M-C. & Hen, R. (1996). 5-HT_{1B} receptor knock out – behavioral consequences. *Behavioural Brain Research*, vol. 73, ss. 305-312. Tillgänglig: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0166432896001192> [2018-04-03]
- Reisner, I.R., Mann, J.J., Stanley, M., Huang, Y-y. & Houpt, K.A. (1996). Comparison of cerebrospinal fluid monoamine metabolite levels in dominant-aggressive and non-aggressive dogs. *Brain Research*, vol. 714 (1-2), ss. 57-64. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)01464-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)01464-0)
- Rosado, B., García-Belenguer, S., León, M., Chacón, G., Villegas, A. & Palacio, J. (2010). Blood concentrations of serotonin, cortisol and dehydroepiandrosterone in aggressive dogs. *Applied Animal Behaviour Science*, vol. 123 (3-4), ss. 124-130. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.applanim.2010.01.009>
- Sainio, E-L., Pulkki, K. & Young, S.N. (1996). L-Tryptophan: Biochemical, nutritional and pharmacological aspects. *Amino Acids*, vol. 10 (1), ss. 21-47. DOI: [10.1007/BF00806091](https://doi.org/10.1007/BF00806091)

- Sakai, Y., Nishikawa, M., Leyton, M., Benkelfat, C., Young, S.N. & Diksic, M. Cortical trapping of α -¹¹C]methyl-l-tryptophan, an index of serotonin synthesis, is lower in females than males. (2006). *NeuroImage*, vol. 33 (3), ss. 815-824. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.004>
- Sechi, S., Di Cerbo, A., Canello, S., Guidetti, G., Chiavolelli, F., Fiore, F. & Cocco, R. (2017). Effects in dogs with behavioural disorders of a commercial nutraceutical diet on stress and neuroendocrine parameters. *Veterinary Record*, vol. 180 (1), 18. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/vr.103865>
- Simpson, B.S., Landsberg, G.M., Reisner, I.R., Ciribassi, J.J., Horwitz, D., Houpt, K.A., Kroll, T.L., Luescher, A., Moffat, K.S., Douglass, G., Robertson-Plouch, C., Veenhuizen, M.F., Zimmermann, A. & Clark, T.P. (2007). Effects of Reconcile (Fluoxetine) Chewable Tablets Plus Behavior Management for Canine Separation Anxiety. *Veterinary Therapeutics*, vol. 8 (1), ss. 18-31. Tillgänglig: https://www.researchgate.net/publication/6382021_Effects_of_reconcile_fluoxetine_chewable_tablets_plus_behavior_management_for_canine_separation_anxiety [2018-04-03]
- Torres, G.E., Gainetdinov, R.R. & Caron, M.G. (2003). Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function. *Neuroscience*, vol. 4 (1), ss. 13-25. DOI: 10.1038/nrn1008
- van den Berg, L., Kwant, L., Hestand, M.S., van Oost, A. & Leegwater, P.A.J. (2005). Structure and Variation of Three Canine Genes Involved in Serotonin Binding and Transport: The Serotonin Receptor 1A Gene (htr1A), Serotonin Receptor 2A Gene (htr2A), and Serotonin Transporter Gene (slc6A4). *Journal of Heredity*, vol. 96 (7), ss. 786-796. DOI: 10.1093/jhered/esi108
- Vermeire, S., Audenaert, K., De Meester, R., Vandermeulen, E., Waelbers, T., De Spiegeleer, B., Eersels, J., Dobbeleir, A. & Peremans, K. (2011). Neuro-imaging the serotonin 2A receptor as a valid biomarker for canine behavioural disorders. *Veterinary Science*, vol. 91 (3), ss. 465-472. DOI: 10.1016/j.rvsc.2010.09.021
- Wang, J., Chen, X., An, G., Zhang, N. & Ma, Q. (2013). Effects of Exercise on Stress-Induced Changes of Norepinephrine and Serotonin in Rat Hippocampus. *Chinese Journal of Physiology*, vol. 56 (5), ss. 245-252. DOI: 10.4077/CJP.2013.BAB097
- Wipfli, B., Landers, D., Nagoshi, C. & Ringenbach, S. (2011). An examination of serotonin and psychological variables in the relationship between exercise and mental health. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, vol. 21 (3), ss. 474-481. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2009.01049.x
- World Health Organization (2018). *Depression*. Tillgänglig: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression> [2018-03-29]
- Wright, H.F., Mills, D.S. & Pollux, P.M.J. (2012). Behavioural and physiological correlates of impulsivity in the domestic dog (*Canis familiaris*). *Physiology & Behavior*, vol. 105 (3), ss. 676-682. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.09.019