

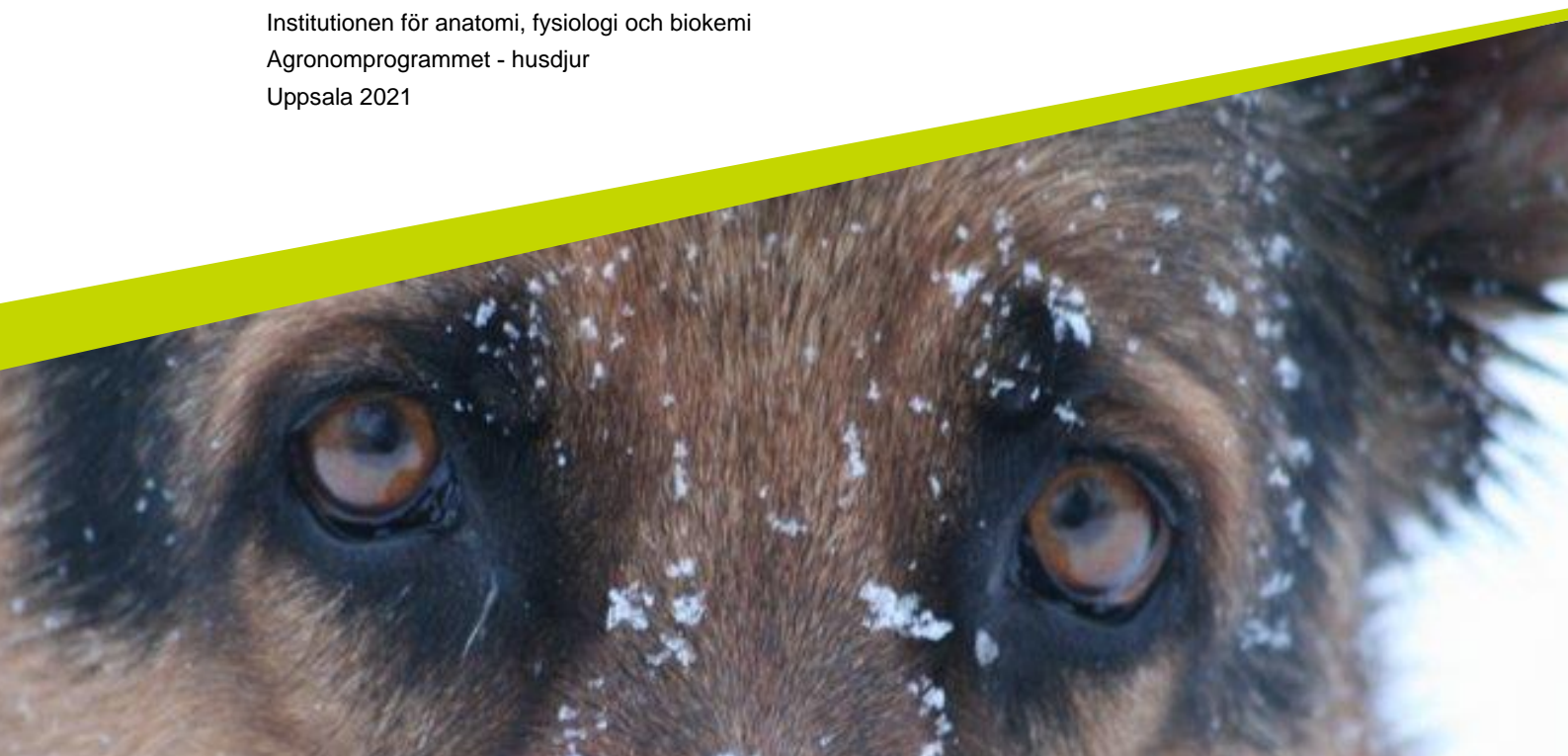


Hunden som modelldjur i humanforskningen med fokus på Alzheimers sjukdom

The dog as a model for human diseases with focus on Alzheimer's disease

Ida Hansen

Självständigt arbete • 15 hp
Sveriges lantbruksuniversitet, SLU
Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi
Agronomprogrammet - husdjur
Uppsala 2021



Hunden som modelldjur i humanforskningen med fokus på Alzheimers sjukdom

The dog as a model for human diseases with focus on Alzheimer's disease

Ida Hansen

Handledare: Anna Wistedt, Sveriges Lantbruksuniversitet, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator: Eva Sandberg, Sveriges Lantbruksuniversitet, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: Grundnivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i husdjursvetenskap

Kurskod: EX0865

Program/utbildning: Agronomprogrammet - husdjur

Kursansvarig inst.: Institutionen för husdjurens utfodring och vård

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2021

Omslagsbild: Ida Hansen

Nyckelord: Alzheimers sjukdom, canine cognitive dysfunction, djurmodell, humana sjukdomar, hund, jämförande forskning, terapihundar

Sveriges lantbruksuniversitet

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Publicering och arkivering

Godkända självständiga arbeten (examensarbeten) vid SLU publiceras elektroniskt. Som student äger du upphovsrätten till ditt arbete och behöver godkänna publiceringen. Om du kryssar i **JA**, så kommer fulltexten (pdf-filen) och metadata bli synliga och sökbara på internet. Om du kryssar i **NEJ**, kommer endast metadata och sammanfattning bli synliga och sökbara. Fulltexten kommer dock i samband med att dokumentet laddas upp arkiveras digitalt.

Om ni är fler än en person som skrivit arbetet så gäller krysset för alla författare, ni behöver alltså vara överens. Läs om SLU:s publiceringsavtal här: <https://www.slu.se/site/bibliotek/publicera-och-analysera/registrera-och-publicera/avtal-for-publicering/>.

JA, jag/vi ger härmed min/vår tillåtelse till att föreliggande arbete publiceras enligt SLU:s avtal om överlåtelse av rätt att publicera verk.

NEJ, jag/vi ger inte min/vår tillåtelse att publicera fulltexten av föreliggande arbete. Arbetet laddas dock upp för arkivering och metadata och sammanfattning blir synliga och sökbara.

Sammanfattning

Idag finns nästan 800 ärftliga sjukdomar som drabbar hundar. För majoriteten av dessa finns liknande humana sjukdomar vilket gör komparativa studier mellan hund och människa intressanta. Hundar har tidigare studerats bland annat vid metaboliska studier och forskning på cancer och det finns de forskare som anser att hunden skulle kunna användas som modelldjur för forskning på Alzheimers sjukdom. Hundens åldrande kan leda till för ägaren synliga beteendeförändringar som liknar de som kan observeras hos personer med Alzheimers sjukdom. En del fysiska symptom är också liknande mellan arterna och många riskfaktorer har observerats vara lika för Alzheimers sjukdom och "canine cognitive dysfunction" (CCD). Dock har det för CCD visat varierande resultat i olika studier gällande riskfaktorer, bland annat kopplingen mellan kön och sjukdomsförekomst. De motsägelsefulla resultaten skulle kunna bero på att diagnostiseringen av CCD är osäker då diagnos främst ställs genom ett frågeformulär till djurägare. Mer kunskap om CCD skulle kunna leda till ökat välmående hos hundar samt möjlighet att förstå Alzheimers sjukdom bättre. I dessa studier skulle hunden kunna vara en god kandidat med sin relativt korta livslängd och vilja att utföra kognitiva tester. Mer studier för att säkerställa gemensamma symptom och öka säkerheten vid diagnosticering skulle dock behövas. Människor med Alzheimers sjukdom har i terapihundars närvaro visat tecken på glädje och lugn vilket även observerats hos personer utan demenssjukdomar som bland annat observerats få lägre hjärtfrekvens.

Nyckelord: Alzheimers sjukdom, canine cognitive dysfunction, djurmodell, humana sjukdomar, hund, jämförande forskning, terapihundar

Abstract

Today there are almost 800 heritable diseases which affect dogs. For a majority of these diseases dogs are a potential model when it comes to similar human diseases. Dogs have earlier been used for metabolic studies and cancer research. Additionally, there are those who suggest the dog as a model for research on Alzheimer's disease. Dogs aging can cause behavioural changes that is similar to those seen in Alzheimer's disease. Some physical symptoms also seem to be alike for Alzheimer's disease and CCD. Studies on risk factors for CCD have shown different results on for instance sex and CCD. That could be because of how to diagnose CCD which is mostly done through a questionnaire for dog owners. More knowledge on CCD could improve the welfare of dogs and increase the knowledge of Alzheimer's disease. Since dogs have a relative short life span and a will to perform cognitive tests, they have been suggested suitable as models for humans. However, more studies to ensure mutual symptoms and guarantee diagnosis would be preferable. Therapy dogs have been found to give people with Alzheimer's disease joy and peace that likewise have been observed in people without dementia who showed lower heart rate together with dogs.

Keywords: Alzheimer's disease, animal model, canine cognitive dysfunction, comparative research dog, human diseases, therapy dogs

Innehållsförteckning

1. Inledning	9
2. Litteraturstudie	11
2.1. Alzheimers och Canine cognitive dysfunction	11
2.1.1. Sjukdomsförlopp/diagnostik/symptom	11
2.1.2. Varför hunden som modelldjur?.....	14
2.1.3. Terapihundar för ökat välmående hos personer med Alzheimers sjukdom	14
3. Diskussion	16
Referenser	19

1. Inledning

Idag finns nästan 800 ärftliga sjukdomar som kan drabba hundar, och för majoriteten av dessa kan hunden vara en potentiell modell för liknande sjukdomar hos människa (Online Mendelian Inheritance in Animals 2021). Hundar har därför uppgivits vara presumtiva modeller för fler humana sjukdomar än många andra djurslag (Online Mendelian Inheritance in Animals 2021).

Varje hundras är genetiskt isolerad vilket gör individerna genetiskt lika inom raserna (Parker et al. 2004). Aveln på hundraser har resulterat i att korrelationer mellan gener oftare uppträder i kopplade loci än vad som kan förväntas om det är slumpmässigt (Lindblad-Toh et al. 2005). Detta medför att färre genetiska markörer behövs vid jämförande genetiska studier på hund än det behövs vid jämförande genetiska studier på människa (Lindblad-Toh et al. 2005). Tack vare att hundens genom är kartlagt möjliggörs studier som jämför genomet mellan olika raser, vilket i sin tur gör identifiering av sjukdomsgener som kan ha följt med i olika avelsprogram enklare (Lindblad-Toh et al. 2005). Denna forskning öppnar upp för bättre förståelse av sjukdomsmekanismer, något som gynnar både människa och hund (Lindblad-Toh et al. 2005).

Utöver att hunden använts som genetiskt verktyg har hund som modelldjur också nyttjats för metaboliska studier, exempelvis vid tidiga studier av betydelsen av extrakt från pankreas vid diabetes (Banting et al. 1922). Hunden har även använts i mänsklig cancerforskning (Fox et al. 1990). Den skelettcancer som drabbar hundar, ”canine osteosarcoma” är även en bra modell för människans skelettcancer (Brodey 1979). Det har även observerats likheter mellan hundens sjukdom ”Canine Cognitive Dysfunction” (CCD) och människans Alzheimers sjukdom (Neilson et al. 2001), och hunden föreslås kunna vara en potentiell modell för Alzheimers sjukdom (Zeiss 2020). Hunden anses också vara en potentiell modell för mänsklig ångest (Sarviaho et al. 2019) och attention deficit hyperactivity disorder (så kallad ADHD) (Puurunen et al. 2016).

Människor och hundar delar ofta samma miljö och lever tätt och nära varandra (Brodey 1979). Utöver det delar människor och hundar dessutom ofta liknande matvanor (Shearin & Ostrander 2010) och immunologisk profil vilket kan påverka

sjukdomsförekomst och förlopp hos båda arterna (Storb & Thomas 1985). Ytterligare ett faktum som gör hunden intressant som modell för humana sjukdomar är att hunden generellt har liknande farmakologi som människan (Kleinert et al. 2018).

Hundens nära relation till människan har även gjort den användbar som terapihund (Swall et al. 2019). Vårdgivare, i detta fall hundens förare, upplever att hundens närvaro lugnar personer med demens vilket även minskar upplevelsen av eventuella smärtor (Swall et al. 2019). Närvaro av en terapihund har i studier även visat sig minska ångest, rädsla, trötthet, ledsamhet, orolighet och smärta hos barn med cancer (Chubak et al. 2017). Sessioner med terapihund har även observerats öka välmåendet hos studenter genom minskad stress och ökad glädje och energi under tentaperioder (Ward-Griffin et al. 2018).

Syftet med den här studien är att sammanställa en del av den litteratur som finns på "canine cognitive dysfunction" (CCD) och Alzheimers sjukdom för att skapa en uppfattning om hunden är en bra modell för Alzheimers sjukdom, samt om hunden kan fungera som terapihund för personer med Alzheimers sjukdom.

2. Litteraturstudie

Litteraturen är framförallt hämtad genom sökningar på PubMed samt Web of Science.

2.1. Alzheimers och Canine cognitive dysfunction

2.1.1. Sjukdomsförlopp/diagnostik/symptom

I samband med att hunden åldras sker förändringar i olika organsystem inklusive hjärnan vilket kan resultera i förändring av minne och individens inlärningsförmåga (Neilson et al. 2001). Detta kan resultera i beteendeförändringar, exempelvis i form av bristande förmåga att orientera sig, till exempel genom att hunden verkar gå vilse i sin hemmiljö eller står och stirrar rakt ut i tomma intet (Neilson et al. 2001). Hunden kan även börja kissa inne eller sluta signalera att den behöver gå ut och den sociala interaktionen med djurägaren kan påverkas genom att hunden inte längre känner igen sin ägare lika väl, t.ex. att hunden inte välkomnar djurägaren lika glatt eller inte följer efter ägaren längre (Neilson et al. 2001). Djurägare kan även uppleva att deras hundar har en förändrad sömncykel och vandrar omkring eller skäller på nätterna och istället sover mer på dagarna (Neilson et al. 2001). Dessa beteendeförändringar är liknande de förändringar som observerats när en person utreds för Alzheimers sjukdom (McKhann et al. 2011).

Andra symptom på "Canine cognitive dysfunction" (CCD) som djurägaren själv kan registrera är försämrad syn, luktsinne, darrningar, svängande rörelser och fallande samt hängande ögonlock och tiltning av huvudet (Ozawa et al. 2019). Försämrad syn är ett vanligt symptom i tidigt skede av Alzheimers sjukdom hos människa och kan bero på förändringar på näthinnan (Berisha et al. 2007). Försämringen av luktsinnet hos hund tror forskarna beror på förändringar i de centrala delarna av hjärnan som är kopplade till luktsinnet (Ozawa et al. 2019). Hos personer med Alzheimers sjukdom som har försämrat luktsinne har det observerats förändringar i de delar av hjärnan som är kopplade till luktsinnet (Wilson et al. 2007).

β -amyloid är ett specifikt protein som kopplas till Alzheimers sjukdom genom förekomsten av amyloid plaques (Wetzel 2013). I en studie på 103 beaglar i åldern 8 – 18 år observerades ackumulerade β -amyloider i form av plaques (Russell et al. 1996). Amyloid plaques ser på ett vävnadsprov från hjärnan ut som en mörk ö bland alla celler när det observeras i mikroskop (Ozawa et al. 2016) och både antalet plaques samt koncentrationen av β -amyloider i plaques ökade i takt med åldern hos hundarna i studien (Russell et al. 1996). Amyloid plaques hos hund var större och mer diffusa än de plaques som observerats hos människa men var immunologiskt identiska (Russell et al. 1996). Nervcellerna som fanns i plaques hos hundarna i studien uppenbarade sig som levnadskraftiga (Russell et al. 1996) vilket skiljer sig från observationer på möss (Tsai et al. 2004). Hos åldrande hundar uppges β -amyloider ackumuleras både i form av amyloid plaques (Russell et al. 1996; Ozawa et al. 2016) samt ”cerebral amyloid angiopathy” som i mikroskop ser ut som utdragna längre svarta fält (Ozawa et al. 2016).

Till skillnad från människa, där amyloid-plaques har en tydlig koppling till Alzheimers sjukdom (Wetzel 2013), finns ingen koppling mellan hundens plaques och CCD, och kopplingen mellan hundens ”cerebral angiopathy” och CCD är mycket liten (Ozawa et al. 2016). Det finns en teori om att fel i proteinhomeostasen i synapser och/eller myelin skulle kunna vara en del i sjukdomsutvecklingen av hundens CCD då en positiv koppling mellan ökande antal astrocyter och gliaceller i samband med CCD har observerats (Ozawa et al. 2016). Ökning av gliaceller kan vara en del i utvecklingen av neurodegenerativa sjukdomar (Streit et al. 2004).

Hos människa finns över 20 riskfaktorer för att drabbas av Alzheimers sjukdom (Armstrong 2019) och studier har gjorts för att identifiera riskfaktorer för hundens CCD där en tydlig riskfaktor är ökande ålder, framför allt för hundar över 12 år (Azkona et al. 2009; Katina et al. 2016). Resultatet av studierna liknar det som observerats hos människa där risken för Alzheimers ökar med stigande ålder (Brookmeyer et al. 1998). Hundens diet tycks också vara en faktor som påverkar risken för hunden att utveckla CCD (Katina et al. 2016). Hundar i en studie i Slovakien löpte större risk att drabbas av CCD om de fick en diet i form av matrester, kommersiella foder med låg kvalitet eller foder som inte var anpassade till individen (Katina et al. 2016). En författare föreslog genom egna observationer och utvärdering av information från andra studier att dieten kan påverka utvecklingen av Alzheimers sjukdom (Abalan 1984). I studien föreslogs att undernäring skulle kunna vara en riskfaktor för att utveckla Alzheimers sjukdom, men att detta även skulle kunna vara en konsekvens av att ha drabbats av Alzheimers sjukdom (Abalan 1984).

Tikar uppges löpa mer än dubbelt så stor risk att utveckla CCD jämfört med hanhundar (Azkona et al. 2009). Dock finns det även studier som inte visar någon

koppling mellan kön och risken att utveckla CCD (Fast et al. 2013; Katina et al. 2016). Samma studie som visade på relationen mellan kön och CCD observerade att förekomsten av CCD och risken för att utveckla CCD var signifikant högre hos kastrerade hundar jämfört med intakta hundar (Azkona et al. 2009). Av alla kastrerade tikar i studien visade 42,5% en kognitiv försämring jämfört med intakta tikar där endast 25,8% visade en kognitiv försämring (Azkona et al. 2009). Motsvarande siffror för hanhundar var 26,3% respektive 13,4% (Azkona et al. 2009). Kvinnor med Alzheimers sjukdom har högre nivåer av östradiol än kvinnor med normal kognitiv förmåga (Ravaglia et al. 2007). Kvinnor med höga östradiolnivåer som passerat klimakteriet uppgavs därför löpa större risk att utveckla Alzheimers sjukdom, för män kunde däremot ingen skillnad i könshormoner påvisas (Ravaglia et al. 2007). De höga östradiolnivåerna skulle också kunna vara ett resultat av Alzheimers sjukdom då den prekliniska processen av sjukdomen kan börja långt innan diagnosen kan ställas (Ravaglia et al. 2007). Att kvinnor löper större risk att drabbas av Alzheimers sjukdom kan bero på kvinnors generellt högre levnadslängd i och med sjukdomens starka koppling till ökad ålder (Brookmeyer et al. 1998). Hos människor finns det också en genetisk arvbarhet för Alzheimers sjukdom (Tilley et al. 1998) och motsvarande har även setts hos hund av rasen tibetansk spaniel där en genetisk arvbarhet har observerats för "neuronal ceroid lipofuscinoses" som är en neurodegenerativ sjukdom (Farias et al. 2011).

För att kunna diagnosticera CCD har ett frågeformulär tagits fram där djurägare kan fylla i beteendeförändringar (Salvin et al. 2011; Ozawa et al. 2016, 2019). Det kan dock vara problematiskt med frågeformulär baserat på vad djurägare upplever då inte alla djurägare delar med sig av alla beteendeförändringar i och med att djurägarna kanske inte alltid kopplar det till sjukdomen utan ser det som normalt åldrande (Dewey et al. 2019). Fysiska symptom som är lättare för veterinärer att se kliniskt är sämre syn och luktsinne, vinglande gång eller att hunden faller, tiltande av huvudet samt om hunden darrar, de symptomen är möjliga verktyg vid utredning av CCD (Ozawa et al. 2019). En del av problemen (syn, vinglande eller om hunden faller) utvecklades gradvis redan innan 13 års ålder på hundar vilket möjliggör för tidigare diagnostisering (Ozawa et al. 2019). Kliniska undersökningar, blodprover och magnetisk resonanstomografi (MR) kan utesluta sjukdomar som orsakar samma symptom som CCD (Fast et al. 2013).

Vid misstanke om demenssjukdom hos människa är första steget att göra en basal demensutredning där det utesluts att det är någon annan sjukdom som orsakar symptomen (Svenskt demenscentrum 2020). Generella demenssymptom är bland annat bristande förmåga att fungera i normala aktiviteter som jobb, kognitiva nedsättningar eller beteendeförändringar som att tappa bort sig i en känd miljö, förlägga saker, problem att stava eller prata (McKhann et al. 2011). Om det visar

sig att personen lider av en demenssjukdom går undersökningen vidare till att bestämma vilken demenssjukdom det rör sig om (Svenskt demenscentrum 2020). Symptom på Alzheimers sjukdom är bland annat att symptomen kommit gradvis under flera år, att personen har svårt att lära sig nya saker och komma ihåg saker personen nyss lärt sig (McKhann et al. 2011). För Alzheimers sjukdom hos människa går det även att använda sig av biomarkörer som mäter deposition av β -amyloid i hjärnan (McKhann et al. 2011). Studier har även visat att positronemissionstomografi (PET)-bilder av hjärnan (där forskare med hjälp av färger kan se mängden specifikt protein) kan vara användbart vid diagnosticering av Alzheimers sjukdom och för att se hur den kognitiva förmågan förändras (Chiotis et al. 2020).

2.1.2. Varför hund som modelldjur?

Saknaden av en bra djurmodell har hämmat forskningen på människans åldrande (Cummings et al. 1996) och det finns ett behov av en modell där tidigare stadier av hjärnans åldrande kan studeras (Prpar Mihevc & Majdič 2019) eftersom obduktion av hjärnan kan ske först när individen avlidit och sjukdomen nått ett sent stadie (Wilson et al. 2007; Prpar Mihevc & Majdič 2019). I och med att det finns likheter mellan Alzheimers sjukdom och CCD och med tanke på hundens kortare livslängd (Zeiss 2020) och att Alzheimers sjukdom utvecklas relativt sent i livet (Brookmeyer et al. 1998) skulle hunden kunna vara ett bra modelldjur för Alzheimers sjukdom (Prpar Mihevc & Majdič 2019). Hunden är högt motiverad att utföra tester av kognitiv förmåga om den får belöning i form av mat (Cummings et al. 1996) och genom att studera hunden ges även en möjlighet att ta fram behandlingar som främjar hälsan hos både hund och människa (Lindblad-Toh et al. 2005).

2.1.3. Terapihundar för ökat välmående

Intresset för terapihundar växer i samhället och hundarna används med olika syften. För att bli certifierad terapihund i Sverige genomgår hundarna en utbildning och efter utbildningen kontrolleras de regelbundet för att säkerställa att hundarna är fortsatt lämpade som terapihundar (Swall et al. 2015). Äldre människor som bor på vårdhem får en ökad fingertoppstemperatur vid interaktion med terapihundar vilket kan vara en indikation på minskad stress och ökad avslappning (Nilsson et al. 2020). För personer som lider av Alzheimers sjukdom med en tidigare relation till hundar har terapihundar visat sig ge positiva effekter på personernas välmående (Swall et al. 2015). Hundens närvaro verkar trigga minnen och får personerna att berätta historier för hunden med kopplingar till bland annat sin barndom. Mötet med terapihunden framkallar glädje och vilja att ta hand om, skydda och ha hundens

uppmärksamhet, samtidigt som hunden får personen att börja prata och beskriva hur hunden känns som varm, mjuk och lugn (Swall et al. 2015). Allt är dock inte helt enkelt och positivt, mötet med terapihundar kan också framkalla ångest och stress när minnena sviker (Swall et al. 2015). När terapihunden lämnar patienten uppträder känslor som ledsamhet och önskan om att hunden skall komma tillbaka (Swall et al. 2015). Interaktionen med terapihundar kan dock möjliggöra för vårdare och släktingar att nå fram till personer med Alzheimers sjukdom på ett annat sätt än tidigare (Swall et al. 2015). Utöver att bara studera känslor och reaktioner hos personer kan känslorna sättas i förhållande till olika skalor (Santaniello et al. 2020). "Geriatric depression scale" (GDS) används för att göra en bedömning i vilket depressionstillstånd personen är och "mini mental state examination" (så kallad MMSE eller MMT) mäter neurofysiologiska parametrar (Santaniello et al. 2020). I en studie jämfördes effekten av terapihundar och "reality orientation therapy" som är en typ av terapi för att stimulera kognitiva funktioner som uppmärksamhet och talförmåga (Santaniello et al. 2020). Den studien visade att interaktion med hunden gav positivt stimuli hos patienter med Alzheimers sjukdom, vilket författarna mätte med hjälp av "geriatric depression scale" och "mini mental state examination" och det såg i studien ut som att terapihund var mer effektivt än "reality orientation therapy" som inte hade något djur som verktyg (Santaniello et al. 2020). Terapihundar har även observerats ha en positiv effekt på hjärtfrekvens och blodtryck hos äldre människor (Handlin et al. 2018). I studien fick personerna besök av terapihund under tre perioder och en minskad hjärtfrekvens kunde observeras under hela studien och mellan perioderna, dessutom sänktes blodtrycket hos personer med högt blodtryck (Handlin et al. 2018).

3. Diskussion

Det finns likheter mellan hundens CCD och människans Alzheimers sjukdom, båda sjukdomarna har till exempel kognitiva försämringar som tydliga symptom (Neilson et al. 2001; McKhann et al. 2011) men det finns också en del oklarheter.

Ett problem med hunden och CCD är att diagnosen i vissa fall ställs genom frågor till djurägare och att det därför inte är säkert att alla hundar blir korrekt diagnostiserade (Katina et al. 2016). Andra sjukdomar kan orsaka samma symptom som CCD (Katina et al. 2016) och dessutom kanske inte djurägaren uppfattar alla symptom (Dewey et al. 2019). Därför skulle det potentiellt kunna finnas ett stort mörkertal med hundar som har CCD utan att de blir diagnosticerade. För att enklare säkerställa diagnosen CCD skulle nya tekniker där veterinärer kan undersöka parametrar som tiltande av huvudet, fallande gång och kroppsdrarningar kunna vara behjälpliga (Ozawa et al. 2019).

I dagsläget har det inte gått att knyta β -amyloider och plaques till CCD (Ozawa et al. 2016) som det gjorts till Alzheimers sjukdom (Wetzel 2013). Eftersom plaques är immunologiskt identiska mellan arterna och förändras hos åldrande hundar (Russell et al. 1996), samt att observationer av ökat antal astrocyter och gliaceller med koppling till hundens CCD gjorts (Ozawa et al. 2016), skulle mer studier och kunskap om ämnet troligen ge fler svar på vad som händer vid hundens åldrande. Detta skulle kunna underlätta vid diagnosticering av CCD och ge en tydligare bild av vilka symptom som är liknande mellan CCD och Alzheimers sjukdom. Klinisk undersökning ihop med blodprover och magnetröntgen hjälper till att utesluta andra sjukdomar och skador på hjärnan (Fast et al. 2013) och kompletterar förhoppningsvis frågeformulär om beteendeförändringar vid diagnosticering av hundens CCD, även om djurägare fortfarande kan missa förändringar eller överanalysera sina hundars symptom. Att hitta fler tydliga kliniska tecken på hunden liknande som för människa där en PET-bild av hjärnan skulle kunna ge en uppfattning om hur den kognitiva förmågan har påverkats (Chiotis et al. 2020) skulle också kunna underlätta vid diagnosticeringen av CCD.

Hundens diet är ansedd som en riskfaktor i utvecklingen av CCD (Katina et al. 2016). Studiens svaghet var dock att observationerna endast gjorts i ett land och att

matkulturen i landet kan påverka resultatet. Liknande kopplingar mellan diet, undernäring och Alzheimers sjukdom har observerats (Abalan 1984). En svaghet i studien på Alzheimers sjukdom är dock att författaren inte visar några värden på sina egna observationer och att resterande information är tagen från andra studier vilket gör det svårt att avgöra om undernäring är ett resultat av eller en riskfaktor för Alzheimers sjukdom. Med den informationen vore det intressant med fler studier som belyser nutrition kopplat till människans Alzheimers sjukdom och hundens CCD. Det här eftersom nutrition är en relativt enkel faktor att påverka om det visar sig att det kan verka förebyggande för sjukdomarna.

Forskare har redan uttryckt att det finns ett intresse för att studera kopplingen mellan CCD och olika raser och om det finns någon genetisk koppling till varför vissa hundar utvecklar CCD (Katina et al. 2016). Speciellt intressant är detta i och med att det verkar finnas en arvbarhet för Alzheimers sjukdom (Tilley et al. 1998) och andra neurodegenerativa sjukdomar hos hund (Farias et al. 2011).

Det har i studier på människa påvisats en koppling mellan kön och Alzheimers sjukdom (Brookmeyer et al. 1998). Kopplingen mellan CCD och hundens kön är inte lika tydlig och det finns studier där forskare observerat att det både finns (Azkona et al. 2009) och inte finns kopplingar mellan kön och CCD (Katina et al. 2016). Höga nivåer av östradiol hos kvinnor kan både vara en effekt av Alzheimers sjukdom eller en riskfaktor (Ravaglia et al. 2007). Hos hunden observerades en koppling mellan kön och CCD hos tikar, där det fanns en högre förekomst hos kastrerade tikar (Azkona et al. 2009) vilket öppnar upp för studier på hund med fokus på just könshormoner. Ett alternativ på studie skulle kunna vara att mäta östradiolnivåer på både kvinnor och tikar under en mycket längre tid där studien påbörjas innan det finns några andra symptom på Alzheimers sjukdom eller CCD. Detta på grund av att sjukdomen kan ha pågått prekliniskt innan det går att diagnosticera sjukdomen (Ravaglia et al. 2007).

Terapihundar har i de studier som gjorts haft en positiv effekt på personer med Alzheimers sjukdom (Swall et al. 2015; Santaniello et al. 2020). I en studie visade det sig dessutom att terapi med terapihundar kan ha bättre effekt än terapi utan (Santaniello et al. 2020) vilket även kunde observeras hos äldre personer på vårdhem där fingertoppstemperaturen ökade om de fick träffa en terapihund (Nilsson et al. 2020). Viktigt att tänka på är att hunden och föraren arbetar tillsammans och att föraren också kan ha en positiv inverkan på personen (Handlin et al. 2018; Nilsson et al. 2020). Vidare studier för att säkerställa den positiva lugnande effekten hos personer med Alzheimers sjukdom skulle kunna vara att mäta fysiologiska parametrar som kortisol (Santaniello et al. 2020) eller möjligtvis fingertoppstemperatur och hjärtfrekvens som förbättrats i studier på äldre personer utan demenssjukdomar (Handlin et al. 2018; Nilsson et al. 2020). Detta för att

personer med Alzheimers sjukdom inte behöver reagera på samma sätt som personer utan demenssjukdomar.

Utökad kunskap om hundens CCD skulle kunna hjälpa till i förståelsen av Alzheimers sjukdom men det skulle också kunna vara till hjälp för att göra hundens liv så bra som möjligt. Om hundar med CCD upplever samma stress som visats hos personer med Alzheimers sjukdom (Swall et al. 2015) så vill nog de flesta djurägare bespara dem den stressen och behandlingar och förebyggande metoder är då av intresse. Det skulle dessutom kunna underlätta för djurägare om det finns sätt att undvika symptom av CCD som störningar i hundens sömncykel eller rumsrenhet som också påverkar djurägaren. Hunden är dock ett stort djur som tar mycket plats och kostar mycket att inhysa (Brodey 1979) men som med sin relativt korta livstid och samlevnad med människan är intressant som modelldjur för humanforskning. Hunden är högt motiverad av mat för att utföra tester som rör kognitiv förmåga vilket gör den extra intressant för forskning på mänskligt åldrande (Cummings et al. 1996). Hundarna behöver hållas i många år eftersom det är en åldersrelaterad sjukdom som studeras. Sjukdomens sena utveckling och behovet av att studera många individer i och med att inte alla utvecklar CCD skapar dock ett etiskt dilemma. Idag finns möjlighet att studera privatägda hundar då många människor som idag lever med hund är villiga att låta sina djur delta i studier och dessa hundar uppnår ofta en hög ålder (Azkona et al. 2009; Katina et al. 2016). Fördelar med privatägda hundar är att hundarna lever i samma miljö som människor och föds inte upp i syfte att bli försöksdjur. Kliniska undersökningar och icke invasiva prover på hundar är något som kan ske relativt ofta utan att stressa hunden allt för mycket och studier av hjärnan sker först när hunden avlidit. Det gör att större studier går att utföra med lägre kostnader även om utvärderingen inte blir lika konsekvent som i labbmiljö (Brodey 1979).

Slutsats

Hunden är en intressant kandidat för framtida forskning på mänskligt åldrande och Alzheimers sjukdom men vidare forskning behövs. Dels behöver säkerställandet av diagnosen CCD bli bättre men det krävs även mer kunskap om vilka kliniska symptom som är likartade mellan sjukdomarna CCD och Alzheimers sjukdom. Kunskapen om hundens CCD ger oss fler verktyg att förstå både hunden och förhoppningsvis även människor som drabbats av Alzheimers sjukdom bättre. I sitt arbete som terapihund är hunden dessutom ett bra verktyg för att förstå och hjälpa patienter med Alzheimers sjukdom.

Referenser

- Abalan, F. (1984). Alzheimer's disease and malnutrition: A new etiological hypothesis. *Medical Hypotheses*, 15 (4), 385–393. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(84\)90154-3](https://doi.org/10.1016/0306-9877(84)90154-3)
- Armstrong, R.A. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica*, 57 (2), 87–105. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>
- Azkona, G., García-Belenguier, S., Chacón, G., Rosado, B., León, M. & Palacio, J. (2009). Prevalence and risk factors of behavioural changes associated with age-related cognitive impairment in geriatric dogs. *Journal of Small Animal Practice*, 50 (2), 87–91. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2008.00718.x>
- Banting, F.G., Best, C.H., Collip, J.B., Campbell, W.R. & Fletcher, A.A. (1922). Pancreatic Extracts in the Treatment of Diabetes Mellitus. *Canadian Medical Association Journal*, 12 (3), 141–146
- Berisha, F., Feke, G.T., Trempe, C.L., McMeel, J.W. & Schepens, C.L. (2007). Retinal Abnormalities in Early Alzheimer's Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48 (5), 2285–2289. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-1029>
- Brodey, R.S. (1979). The Use of Naturally Occurring Cancer in Domestic Animals for Research into Human Cancer: General Considerations and a Review of Canine Skeletal Osteosarcoma. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 52 (4), 345–361
- Brookmeyer, R., Gray, S. & Kawas, C. (1998). Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *American Journal of Public Health*, 88 (9), 1337–1342
- Chiotis, K., Savitcheva, I., Poulakis, K., Saint-Aubert, L., Wall, A., Antoni, G. & Nordberg, A. (2020). [18 F] THK5317 imaging as a tool for predicting prospective cognitive decline in Alzheimer's disease. *Molecular Psychiatry*, 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0815-4>
- Chubak, J., Hawkes, R., Dudzik, C., Foose-Foster, J.M., Eaton, L., Johnson, R.H. & Macpherson, C.F. (2017). Pilot Study of Therapy Dog Visits for Inpatient Youth with Cancer. *Journal of Pediatric Oncology Nursing*, 34 (5), 331–341. <https://doi.org/10.1177/1043454217712983>
- Cummings, B.J., Head, E., Ruehl, W., Milgram, N.W. & Cotman, C.W. (1996). The canine as an animal model of human aging and dementia. *Neurobiology of Aging*, 17 (2), 259–268. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)02060-8](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)02060-8)
- Dewey, C.W., Davies, E.S., Xie, H. & Wakshlag, J.J. (2019). Canine Cognitive Dysfunction: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 49 (3), 477–499. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.01.013>
- Farias, F.H.G., Zeng, R., Johnson, G.S., Wininger, F.A., Taylor, J.F., Schnabel, R.D., McKay, S.D., Sanders, D.N., Lohi, H., Seppälä, E.H., Wade, C.M., Lindblad-Toh, K., O'Brien, D.P. & Katz, M.L. (2011). A truncating mutation in ATP13A2 is responsible for adult-onset neuronal ceroid

- lipofuscinosis in Tibetan terriers. *Neurobiology of Disease*, 42 (3), 468–474. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.02.009>
- Fast, R., Schütt, T., Toft, N., Møller, A. & Berendt, M. (2013). An Observational Study with Long-Term Follow-Up of Canine Cognitive Dysfunction: Clinical Characteristics, Survival, and Risk Factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27 (4), 822–829. <https://doi.org/10.1111/jvim.12109>
- Fox, M.H., Armstrong, L.W., Withrow, S.J., Powers, B.E., LaRue, S.M., Straw, R.C. & Gillette, E.L. (1990). Comparison of DNA aneuploidy of primary and metastatic spontaneous canine osteosarcomas. *Cancer Research*, 50 (19), 6176–6178
- Handlin, L., Nilsson, A., Lidfors, L., Petersson, M. & Uvnäs-Moberg, K. (2018). The Effects of a Therapy Dog on the Blood Pressure and Heart Rate of Older Residents in a Nursing Home. *Anthrozoös*, 31 (5), 567–576. <https://doi.org/10.1080/08927936.2018.1505268>
- Katina, S., Farbakova, J., Madari, A., Novak, M. & Zilka, N. (2016). Risk factors for canine cognitive dysfunction syndrome in Slovakia. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 58. <https://doi.org/10.1186/s13028-016-0196-5>
- Kleinert, M., Clemmensen, C., Hofmann, S.M., Moore, M.C., Renner, S., Woods, S.C., Huypens, P., Beckers, J., de Angelis, M.H., Schürmann, A., Bakhti, M., Klingenspor, M., Heiman, M., Cherrington, A.D., Ristow, M., Lickert, H., Wolf, E., Havel, P.J., Müller, T.D. & Tschöp, M.H. (2018). Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nature reviews. Endocrinology*, 14 (3), 140–162. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.161>
- Lindblad-Toh, K., Wade, C.M., Mikkelsen, T.S., Karlsson, E.K., Jaffe, D.B., Kamal, M., Clamp, M., Chang, J.L., Kulbokas, E.J., Zody, M.C., Mauceli, E., Xie, X., Breen, M., Wayne, R.K., Ostrander, E.A., Ponting, C.P., Galibert, F., Smith, D.R., deJong, P.J., Kirkness, E., Alvarez, P., Biagi, T., Brockman, W., Butler, J., Chin, C.-W., Cook, A., Cuff, J., Daly, M.J., DeCaprio, D., Gnerre, S., Grabherr, M., Kellis, M., Kleber, M., Bardeleben, C., Goodstadt, L., Heger, A., Hitte, C., Kim, L., Koepfli, K.-P., Parker, H.G., Pollinger, J.P., Searle, S.M.J., Sutter, N.B., Thomas, R., Webber, C. & Lander, E.S. (2005). Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature*, 438 (7069), 803–819. <https://doi.org/10.1038/nature04338>
- McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., Hyman, B.T., Jack, C.R., Kawas, C.H., Klunk, W.E., Koroshetz, W.J., Manly, J.J., Mayeux, R., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rossor, M.N., Scheltens, P., Carrillo, M.C., Thies, B., Weintraub, S. & Phelps, C.H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia*, 7 (3), 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Neilson, J.C., Hart, B.L., Cliff, K.D. & Ruehl, W.W. (2001). Prevalence of behavioral changes associated with age-related cognitive impairment in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 218 (11), 1787–1791. <https://doi.org/10.2460/javma.2001.218.1787>
- Nilsson, A., Handlin, L., Lidfors, L., Petersson, M. & Uvnäs-Moberg, K. (2020). Interacting With a Visiting Dog Increases Fingertip Temperature in Elderly Residents of Nursing Homes. *Frontiers in Psychology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01906>
- Online mendelian inheritance in animals (2021). Welcome to OMIA. <https://www.omia.org/home/> [2021-05-17]
- Ozawa, M., Chambers, J.K., Uchida, K. & Nakayama, H. (2016). The Relation between canine cognitive dysfunction and age-related brain lesions. *The*

- Journal of Veterinary Medical Science*, 78 (6), 997–1006.
<https://doi.org/10.1292/jvms.15-0624>
- Ozawa, M., Inoue, M., Uchida, K., Chambers, J.K., Takeuch, Y. & Nakayama, H. (2019). Physical signs of canine cognitive dysfunction. *The Journal of Veterinary Medical Science*, 81 (12), 1829–1834.
<https://doi.org/10.1292/jvms.19-0458>
- Parker, H.G., Kim, L.V., Sutter, N.B., Carlson, S., Lorentzen, T.D., Malek, T.B., Johnson, G.S., DeFrance, H.B., Ostrander, E.A. & Kruglyak, L. (2004). Genetic Structure of the Purebred Domestic Dog. *Science*, 304 (5674), 1160–1164. <https://doi.org/10.1126/science.1097406>
- Prpar Mihevc, S. & Majdič, G. (2019). Canine Cognitive Dysfunction and Alzheimer’s Disease – Two Facets of the Same Disease? *Frontiers in Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00604>
- Puurunen, J., Sulkama, S., Tiira, K., Araujo, C., Lehtonen, M., Hanhineva, K. & Lohi, H. (2016). A non-targeted metabolite profiling pilot study suggests that tryptophan and lipid metabolisms are linked with ADHD-like behaviours in dogs. *Behavioral and Brain Functions*, 12 (1), 27. <https://doi.org/10.1186/s12993-016-0112-1>
- Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Bastagli, L., Montesi, F., Pisacane, N., Chiappelli, M., Licastro, F. & Patterson, C. (2007). Endogenous Sex Hormones as Risk Factors for Dementia in Elderly Men and Women. *The Journals of Gerontology: Series A*, 62 (9), 1035–1041. <https://doi.org/10.1093/gerona/62.9.1035>
- Russell, M.J., Bobik, M., White, R.G., Hou, Y., Benjamin, S.A. & Geddes, J.W. (1996). Age-specific onset of β -amyloid in Beagle brains. *Neurobiology of Aging*, 17 (2), 269–273. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(95\)02072-1](https://doi.org/10.1016/0197-4580(95)02072-1)
- Salvin, H.E., McGreevy, P.D., Sachdev, P.S. & Valenzuela, M.J. (2011). The canine cognitive dysfunction rating scale (CCDR): A data-driven and ecologically relevant assessment tool. *The Veterinary Journal*, 188 (3), 331–336. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2010.05.014>
- Santaniello, A., Garzillo, S., Amato, A., Sansone, M., Di Palma, A., Di Maggio, A., Fioretti, A. & Menna, L.F. (2020). Animal-Assisted Therapy as a Non-Pharmacological Approach in Alzheimer’s Disease: A Retrospective Study. *Animals*, 10 (7), 1142. <https://doi.org/10.3390/ani10071142>
- Sarviaho, R., Hakosalo, O., Tiira, K., Sulkama, S., Salmela, E., Hytönen, M.K., Sillanpää, M.J. & Lohi, H. (2019). Two novel genomic regions associated with fearfulness in dogs overlap human neuropsychiatric loci. *Translational Psychiatry*, 9 (1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0361-x>
- Shearin, A.L. & Ostrander, E.A. (2010). Leading the way: canine models of genomics and disease. *Disease Models & Mechanisms*, 3 (1–2), 27–34. <https://doi.org/10.1242/dmm.004358>
- Storb, R. & Thomas, E.D. (1985). Graft-versus-Host Disease in Dog and Man: The Seattle Experience. *Immunological Reviews*, 88 (1), 215–238. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.1985.tb01160.x>
- Streit, W.J., Sammons, N.W., Kuhns, A.J. & Sparks, D.L. (2004). Dystrophic microglia in the aging human brain. *Glia*, 45 (2), 208–212. <https://doi.org/10.1002/glia.10319>
- Svenskt demenscentrum (2020). Basal demensutredning. <https://www.demenscentrum.se/Fakta-om-demens/Utredning-och-diagnos/Basal-demensutredning> [2021-05-17]
- Swall, A., Craftman, Å., Grundberg, Å., Wiklund, E., Väliäho, N. & Hagelin, C.L. (2019). Dog handlers’ experiences of therapy dogs’ impact on life near death for persons with dementia. *International Journal of Palliative Nursing*, 25 (2), 65–71. <https://doi.org/10.12968/ijpn.2019.25.2.65>

- Swall, A., Ebbeskog, B., Hagelin, C.L. & Fagerberg, I. (2015). Can therapy dogs evoke awareness of one's past and present life in persons with Alzheimer's disease? *International Journal of Older People Nursing*, 10 (2), 84–93. <https://doi.org/10.1111/opn.12053>
- Tilley, L., Morgan, K. & Kalsheker, N. (1998). Genetic risk factors in Alzheimer's disease. *Molecular Pathology*, 51 (6), 293–304
- Tsai, J., Grutzendler, J., Duff, K. & Gan, W.-B. (2004). Fibrillar amyloid deposition leads to local synaptic abnormalities and breakage of neuronal branches. *Nature Neuroscience*, 7 (11), 1181–1183. <https://doi.org/10.1038/nn1335>
- Ward-Griffin, E., Klaiber, P., Collins, H.K., Owens, R.L., Coren, S. & Chen, F.S. (2018). Petting away pre-exam stress: The effect of therapy dog sessions on student well-being. *Stress and Health*, 34 (3), 468–473. <https://doi.org/10.1002/smi.2804>
- Wetzel, R. (2013). Amyloid. I: Lennarz, W.J. & Lane, M.D. (red.) *Encyclopedia of Biological Chemistry (Second Edition)*. Waltham: Academic Press, 100–104. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00167-5>
- Wilson, R.S., Arnold, S.E., Schneider, J.A., Tang, Y. & Bennett, D.A. (2007). The relationship between cerebral Alzheimer's disease pathology and odour identification in old age. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 78 (1), 30–35. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.099721>
- Zeiss, C.J. (2020). Utility of spontaneous animal models of Alzheimer's disease in preclinical efficacy studies. *Cell and Tissue Research*, 380 (2), 273–286. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03198-6>