



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Astma hos katt – etiologi, patofysiologi och diagnostik

Oskar Maxon

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 18

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2012



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Astma hos katt – etiologi, patofysiologi och diagnostik

Asthma in cats – etiology, pathophysiology and diagnostics

Oskar Maxon

Handledare:

Clarence Kwart, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2012

Omslagsbild: -

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 18
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: Katt, astma, etiologi, diagnostik, eosinofil inflammation, broncheoalveolar lavage, glukokortikoider, jämförelse med hund, diagnostiska markörer

Key words: Cats, asthma, etiology, diagnostics, eosinophilic inflammation, broncheoalveolar lavage, glucocorticoids, comparisons to the dog, diagnostic markers

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Luftvägarnas anatomi, histologi och fysiologi	3
Material och metoder	4
Litteraturöversikt.....	5
Etiologi, patogenes och symptom	5
IgE och andra Immunoglobuliners roll	5
Diagnostik och behandling.....	5
Forskningsmetoder och studier	6
Framtida diagnostik och behandling	7
Diskussion	9
Referenslista	12

SAMMANFATTNING

Precis som människans allergiska astma beror kattastma på en överreaktion av immunförsvaret i nedre luftvägarna med IgE som huvudsaklig mediator. Detta resulterar i ett Th 2-svar som leder till kronisk eosinofil inflammation med hosta, bronkkonstriktion och andnöd som följd.

Forskning och diagnostik försvåras av att mycket om sjukdomen är dåligt beskrivet. Eosinofiler i luftvägarna är en av de parametrar som används mest i forskningen, trots att det idag inte finns några fastslagna referensvärden för friska och sjuka individer. Oklarheter om eosinofilvärdet är den största bristen i dagens forskning och diagnostik och är den parameter man bör lägga mest fokus på i framtiden.

Astma behandlas normalt med fokus på symptomen genom systemisk administration av glukokortikoider. Glukokortikoiderna ges i så låg dos som möjligt som fortfarande lindrar symptomen. Forskningen har dock visat att i 70% av fallen kvarstår subklinisk inflammation. Man bör istället ge lokal administrering av glukokortikoider via inhalation i högre dos för att både undvika biverkningar och ge fullgod behandling.

Forskningen koncentreras idag på möjliga nya behandlingsmetoder så som hypersensibilisering (ASIT/RIT) och nya antiinflammatoriska substanser, samt på nya diagnostiska markörer så som F2-isoprostane, Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) och Surfactant protein D (SP-D). Dessa substanser har potential för användning som markörer på inflammation i nedre luftvägarna men avhjälper inte dagens stora problem med att differentiera astma från kronisk bronkit.

Kattastma kan induceras för användning i forskningsyfte. Även hund kan användas som modell för astma men drabbas normalt inte spontant trots att det finns mycket likheter mellan hund och katt och de lever i samma miljö. Vidare jämförelse mellan de två arterna kan ge nya angreppsvinklar för astmaforskningen och bör ges uppmärksamhet i framtiden.

SUMMARY

Feline asthma is caused by an immunological overreaction in the lower respiratory tract, similar to allergic asthma in humans. The reaction is mediated primarily by IgE and results in chronic inflammation cytologically dominated by eosinophils. This in turn leads to coughing, bronchoconstriction and respiratory distress.

Diagnostics and research is made difficult by a lack of proper definition of the disease. One of the most used parameters in research today is eosinophil count in the lower airways, despite the fact that there are no reference values for healthy and sick cats.

This uncertainty in regard to the eosinophil count is the greatest problem in research and diagnostics and is the most important parameter to focus research on in the future.

Since there is no effective cure currently available for feline asthma, treatment is focused on eliminating the symptoms. This is done mostly by systemic administration of glucocorticoids. In order to avoid negative side effects, it is recommended to use as low a dose as possible. However, recent research has shown that in 70% of the cases subclinical inflammation remains after this treatment. To avoid both side effects and risk of remaining subclinical inflammation, glucocorticoids should preferably be administered locally by inhalation, which allows for a higher dose.

Research today is concentrated on finding new treatment methods such as antigen-specific immunotherapy (ASIT/RIT), and on finding new markers for use in diagnosis such as F2-isoprostane, Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and Surfactand protein D (SP-D). While these substances potentially could be used as markers of inflammation in the lower airways, they do not solve the greater problem of differentiating asthma from chronic bronchitis.

Asthma can be experimentally induced in cats and dogs for use in research. Dogs, however, do not normally develop asthma spontaneously, even though dogs and cats have much in common both in terms of physiology and the environment they live in. Further comparison between the two species may yield new research angles and should be explored in the future.

INLEDNING

Precis som på människan är astma på katt en kronisk åkomma som påverkar nedre luftvägarna och resulterar i inflammation, hyperreaktivitet, bronkkonstriktion och remodelering vilket ger andningssvårigheter och hosta (Kirschvink et al., 2007; Padrid, 2010). Det är allmänt känt att människan drabbas av sjukdomen men den är också en av de vanligast förekommande respiratoriska sjukdomarna hos katter (Reinero, 2011; Kirschvink et al., 2007). Sjukdomsincidensen visar en uppåtgående trend, både hos människa och katt (Reinero et al., 2009). Likheter mellan arterna i hur sjukdomen uppträder har gjort att mycket kunskap har kunnat extrapoleras från människa till katt och vice versa men särskilt på katt förekommer det fortfarande oklarheter i hur astman karakteriseras. Generellt har avsaknad av klara definitioner bland sjukdomar i nedre luftvägarna på katt gjort att det i litteraturen nämns ett väldigt stort antal sjukdomar som kan tänkas vara mer eller mindre lika. (Reinero, 2011) Den här studien fokuserar på att ge en bild av vad som är klarlagt angående astma på katt, vad som fortfarande är oklart och hur man kan komma till nya insikter angående sjukdomsutveckling, diagnostik och behandling.

Luftvägarnas anatomi, histologi och fysiologi

Luftvägarnas huvudsakliga uppgift är att transportera luft ned till lungorna där gasutbytet sker, samt att längs vägen skydda kroppen från upptag av skadliga ämnen och mikroorganismer. De övre luftvägarna består av näs- och munhåla, svalg och trachea. De nedre luftvägarna börjar vid bifurkationen där trachea förgrenas i två primära bronker, en till vardera lunga. Bronkerna förgrenas ytterligare i mindre bronker och bronkioler ju längre ner i lungorna man kommer och avslutas efter upp till 20-24 förgreningar i vesikulära alveoler där gasutbytet sker. (Samuelson, 2006; Sjaastad et. al., 2010)

Trachea är en flexibel tub uppbyggd av c-formade ringar av hyalint brosk. Denna struktur gör att trachea hålls öppen och inte kollapsar. Den glatta trachealmuskulaturen täcker på karnivorer den dorsala öppningen av broskringarna och möjliggör kontraktion och dilatation av trachea. På övriga däggdjur är trachealmuskulaturen belägen i bindväven mellan c-ringens ändar. Tracheas insida är linjerad av respirationsepitel, det vill säga flerradigt cilierat cylinderepitel med bägarceller. Bägarceller producerar och sekreterar klibbigt mucin som fångar in partiklar i luftvägarna och låter dem transporteras upp till svalget av epitelets cilier. (Samuelson, 2006; Sjaastad et. al., 2010)

De primära bronkerna har en uppbyggnad som är mycket lik den i trachea, fast med mindre diameter. Ju längre ner i bronker och bronkioler man kommer desto mindre i storlek och mer oregelbundna i form blir broskstrukturerna, tills de till sist försvunnit helt och bronkväggen byggs upp i huvudsak av glatt muskulatur, samt bindväv med nätverk av elastiska fibrer insprängda för att ge struktur. I takt med att bronkerna minskar i storlek minskar också höjden på epitelet vilket ger det ett mer kubiskt utseende. Koncentrationen av bägarceller i epitelet minskar ju längre ner man kommer. (Samuelson, 2006)

Insprängt i det respiratoriska epitelet från trachea och nedåt finns även ett antal andra celler av olika typer. En av dessa är så kallade clara-celler, som finns i ökad koncentration längre ner.

Clara-cellernas funktion är inte helt klarlagd men förutom sekretion och absorption verkar de ha förmåga att agera som stamceller, det vill säga delas och differentieras för att förändra bronkioliepитеlets utformning. (Samuelson, 2006)

I alveolerna där gasutbytet sker är epitelet uppbyggt i huvudsak av typ 1 alveolärceller. Förutom dessa finns även bland annat typ 2 alveolärceller som producerar surfaktant. (Samuelson, 2006; Sjaastad et. al., 2010) Surfaktanten har den viktiga uppgiften att jämna ut trycket mellan alveolerna så de mindre inte kollapsar men innehåller även substanser av betydelse för immunsvaret i lungorna (Richard et al., 2011)

MATERIAL OCH METODER

För att hitta källor till denna litteraturöversikt användes databaserna Web of Knowledge och PubMed. Sökorden som användes var "Cat asthma" och "feline asthma". De artiklar som bedömdes vara av intresse granskades och deras referenser genomsöktes efter ytterligare relevanta fakta. För att kunna göra jämförelser söktes även på "dog asthma" och "canine asthma" samt "eosinophils in BAL*" in combination with "Cat*" and "Feline*". Utöver dessa databassökningar användes läroböcker om fysiologi, histologi och medicin.

LITTERATURÖVERSIKT

Etiologi, patogenes och symptom

Astma på katt beror på en immunologisk överreaktion mot aeroallergener som normalt är harmlösa (Norris et al., 2003a; Reiner, 2011). Det råder delade meningar angående de exakta immunologiska mekanismerna som ligger bakom detta men den mesta forskningen tyder på att dendritiska celler (DC) i luftvägarna presenterar antigen för naiva T-hjälparceller vilket får dessa att differentieras till framförallt Th2-celler, och inte Th1-celler. Det är osäkert vilka faktorer som ligger bakom denna polarisation, då den bara sker i vissa individer, men både miljöfaktorer och genetiska faktorer eller en kombination därav diskuteras som möjliga orsaker. Th2-celler producerar en uppsättning cytokiner, skilda från de som Th1-celler producerar, vilka i sin tur orsakar produktion av antigenspecifika IgE. Denna cytokinprofil ger också infiltration av framförallt eosinofiler men även andra inflammatoriska celler, så som basofiler och mastceller. IgE binder via receptorer på cellytan till de inflammatoriska cellerna. Antigen binder och korslänkar två cellbundna IgE-molekyler vilket utlöser degranulering av eosinofiler, mastceller och basofiler, och därmed utsläpp av ytterligare inflammationsmediatorer. Denna inflammationskaskad leder till de akut och kroniska patologiska förändringarna vi ser i luftvägarna, med ytterligare infiltration av inflammatoriska celler, hypertrofi och hypersekretion av bägarceller, samt erosion, hypertrofi eller metaplastiska förändringar av epitelet. Bronkialmuskulaturen kan förbli oförändrad eller hypertrofiera, och hyperreaktivitet leder till kontraktion i akutfall. (Padrid, 2010; Reiner, 2011; Romagnani, 2000)

IgE och andra Immunoglobuliners roll

Antigenspecifika IgE är den immunoglobulintyp som är av störst betydelse för uppkomsten av astma och är därför den som det bedrivits mest forskning på (Norris et al., 2003a, b). Andra immunoglobuliner, som IgG och IgA kan dock också ha viss inverkan i sjukdomsutvecklingen. Studier på katter med experimentellt inducerad astma har visat att de inte bara har antigen-specifika IgE utan även antigen-specifika IgG och IgA i serum och i BALF (Bronchoalveolar lavage fluid, se senare stycke). IgG har framförallt systemisk verkan och ses i högst koncentrationer i serum medan IgA till största delen finns på slemhinnor och har sin verkan lokalt. Man tror att både IgA och vissa subtyper av IgG kan ha skyddande effekt mot astmabrott genom att binda till antigen innan det binder IgE och på så sätt blockera det så korsbindning undviks. Man tror dock också att vissa subtyper kan vara bidragande till immunreaktionen i luftvägarna. Detta finns det dock inga definitiva bevis för. (Norris et al., 2003a)

Diagnostik och behandling

Det finns idag ingen enkel och direkt metod för att diagnosticera astma på katt. Inom humanmedicinen är en av de viktigaste metoderna för att bekräfta astma spirometri, vilket är omöjligt att utföra på katter då de inte kan tränas att göra en ansträngd exhalation i spirometer. (Reiner et al., 2009) På katt utgår man istället från en kombination av kliniska symptom och anamnes, röntgendiagnostik, BALF-cytologi, uteslutande av parasiter i lunga och potentiellt positiv effekt av provbehandling. Många av dessa parametrar skiljer sig dock

inte nämnvärt från kronisk bronkit, som är den viktigaste differentialdiagnosen till astma hos katt. (Reinero, 2011) Astma och kronisk bronkit ses framförallt hos unga och medelålders katter och mer sällan hos äldre (Hirt et al., 2003). Thoraxröntgen är för okänslig och ospecifik för att ensamt användas för att diagnosticera astma eftersom det kan vara svårt att skilja astma från kronisk bronkit, samt att i en stor del av fallen visar även sjuka katter en normal röntgenbild. Tydliga radiologiska tecken på astma kan dock stödja en diagnos. Både katter med kronisk bronkit och med astma lider av hyperreaktivitet och inflammation i luftvägarna men sjukdomarna skiljer sig på vissa punkter. Vid kronisk bronkit förekommer inte, som vid astma, spontan bronkkonstriktion med expiratorisk andnöd som följd. (Reinero, 2011) I BALF hos astmatiska katter ser man framförallt eosinofiler medan BALF på katter med kronisk bronkit karaktäriseras av neutrofiler (Reinero, 2011; Foster, 1998). Att mäta eosinofilandelen i BALF-cytologi är idag det närmaste som finns en direkt diagnostikmetod men den är mycket osäker då de olika studier som finns fastställer mycket varierande halter av eosinofiler (0-83%) hos i för övrigt friska katter (Reinero, 2011).

Det finns idag ingen bot för astma (eller kronisk bronkit) utan all behandling som görs är palliativ, med mål att minska symptomen och då framförallt luftvägsinflammationen (Foster, 1998; Reinero et al., 2006; Reinero, 2011; Reinero et al., 2011). Eftersom astman har en allergisk etiologi kan man i bästa fall försöka undvika kontakt med utlösande allergener. Det är ofta svårt att identifiera rätt allergen som orsak och det är inte alltid möjligt att eliminera det från miljön vilket gör den här metoden otillförlitlig. (Reinero et al., 2006) För att underlätta andning vid akuta fall av andnöd används olika former av bronkdilatorer, till exempel xantinderivat och beta-2-agonister (Foster, 1998; Reinero, 2011). I vissa fall kan man även behöva ge syrgas genom mask eller syrgasbur. (Foster, 1998) Den nuvarande rekommendationen för långvarig hantering av astma är att ge glukokortikoider, vanligtvis peroralt (Foster, 1998; Reinero, 2011; Leemans et al., 2011; Cocayne et al., 2011). Studier visar att glukokortikoider administrerade genom inhalation har samma inflammationsdämpande effekt lokalt i luftvägarna som om det administreras peroralt eller parenteralt, vilket skulle kunna användas för att undvika de bieffekter som systemisk behandling med glukokortikoider normalt har (Leemans et al., 2011). På grund av de biverkningar som ses vid behandling med glukokortikoider är rekommendationen att man gradvis sänker dosen från insättningen för att till sist nå en så låg dos som möjligt som fortfarande har lindrande effekt på symptomen. Det visades dock i en studie publicerad 2011 att trots avsaknad av symptom efter behandling så kan subklinisk inflammation kvarstå. Av 10 katter som behandlades med höga doser glukokortikoider tills de inte längre visade symptom, eller minst 3 veckor, visade 70% en kvarvarande inflammation vid cytologisk undersökning. (Cocayne et al., 2011)

Forskningsmetoder och studier

I både human- och veterinärmedicinska studier används ofta en modell av astma på katt, vanligtvis framkallad genom experimentell sensitisering mot House dust mite allergen (HDMA) eller Bermuda grass allergen (BGA) men ibland också mot andra antigen (Kirschvink et al., 2007; Reinero et al., 2009, 2011; Reinero, 2011; Leemans et al., 2011).

Man har även lyckats inducera astma i hundar för användning som modeller men definitionen av astmans fenotyp är oklar i dessa studier(Woolley et al., 1994; Hirschman et al., 1983).

Framförallt två metoder används inom forskning för att bedöma olika parametrar relaterade till astma.

BAL (Bronchoalveolar lavage) går ut på att man med trachealtub deponerar fysiologisk koksaltlösning i alveoli och sedan aspirerar vätskan. BALF (Bronchoalveolar lavage fluid) som aspirerats kan analyseras med avseende på bland annat komposition av celler och koncentration av olika molekyler lokalt i lungan. BAL som metod är inte unik för astmaforskningen utan används även i andra respirationsstudier. Inom astmaforskningen används BAL framförallt för att mäta lokala nivåer av eosinofiler i lungorna.(Foster, 1998; Norris et al., 2003a; DeClue et al., 2009; Reinero et al., 2011)

BWBP (Barometric whole body plethysmography) används i vissa studier för att mäta bronkkonstriktion (Kirschvink et al., 2007; Hirt et al., 2003; Leemans et al., 2011). Katten placeras i en plexiglaskammare med kontrollerad ventilation. Genom att mäta tryckfluktuationer vid in och utandning under en begränsad tid beräknas Penh (Enhanced pause), ett enhetslöst index för bronkkonstriktion. En 300% ökning av Penh efter retning räknas som bronkkonstriktion. (Kirschvink et al., 2007; Hirt et al., 2003) BWBP och Penh är dock inte allmänt accepterade som säkra mått på bronkkonstriktion och inflammation i nedre luftvägarna. (Reinero et al., 2009)

Framtida diagnostik och behandling

För tillfället finns det inte någon säker, enkel metod för att bekräfta astma på katt, och inte heller något direkt bot mot sjukdomen. Forskning pågår på området för att hitta nya parametrar att använda i diagnostiken och för att förfinna behandlingsmetoderna.

IgE spelar en viktig roll i utvecklingen av astma (Norris et al., 2003a, b). Med ELISA kan man mäta nivåer av antigen-specifika IgE. Denna metod skulle kunna vara användbar inom diagnostik och forskning, bland annat för att upptäcka existerande specifik sensitisering och för att hitta korrelationer mellan serum-IgE och andra immunologiska, fysiologiska och histologiska parametrar. Det finns idag ingen kommersiell produktion av antisera specifikt mot felint IgE och inte IgG för användning i ELISA men det har nyligen bevisats att det går att framställa.(Norris et al., 2003b)

F2-isoprostane är en produkt av lipidperoxidation som har börjat uppmärksammas inom humanmedicinen som en god markör för oxidativ stress i lungorna vid bland annat astma och COPD (Chronic obstructive pulmonary disease). MMP-9 (Matrix Metalloproteinase-9) är en annan potentiell markör för astma som upptäckts inom humanmedicinen. MMP-9 har proteolytisk aktivitet som tros vara av betydelse för remodelering och reparation av lungvävnad i samband med astma. Både F2-isoprostane och MMP-9 har påvisats i ökade koncentrationer i BALF på katt efter experimentell sensitisering jämfört med före. (Kirschvink et al., 2007)

Surfaktantprotein D (SP-D) finns i surfaktanten i lungorna och anses ha betydelse för det lokala immunförsvaret. På människa används SP-D som markör för lungskador, och det har nyligen visats att serumnivåerna av SP-D är signifikant höjda på hästar med inflammation i nedre luftvägarna (IAD, Inflammatory airway disease). (Richard et al., 2011)

Det enda botemedlet mot någon form av allergi är allergen-specific immunotherapy (ASIT), det vill säga hyposensibilisering (Reinero et al., 2006). Genom långvarig (veckor till månader), långsamt ökande administration av det specifika allergen som anses orsaka allergin dämpas det allergiska svaret. Mekanismerna bakom hur hyposensibilisering verkar är inte helt klarlagda men det anses leda till en normalisering av immunsvaret och en återställning av toleransen för allergenet. (Reinero et al., 2006, 2011) ASIT finns beskrivet som behandling mot astma på människa även om det inte är den vanligaste användningen, och används inom veterinärmedicinen mot atopisk dermatit (Reinero et al., 2006). Studier på katter med experimentellt inducerad astma har undersökt rush immunotherapy (RIT) som möjlig behandling. RIT är en mer intensiv, mindre tidskrävande metod för hyposensibilisering. Även om mekanismerna inte är helt klara har man sett en sänkt proliferation av lymfocyter i astmatiska katter behandlade med RIT mot den sensiterande allergenen. Man har även sett en normalisering av nivåerna av celler som producerar cytokinen IL-10. Denna anses ha positiv effekt på allergentolerans, och ses i sänkta nivåer i katter med astma. (Reinero et al., 2006, 2011) I dessa studier har man sett att RIT gav en signifikant minskning av eosinofiler i BALF (Reinero et al., 2006). På katter sensitiserade mot flera olika allergener visade sig även RIT mot endast en av allergenerna ha positiva effekter. Hos de katter som behandlades med RIT mot en allergen de inte var sensitiserade mot såg man minskad proliferation av lymfocyter men man såg ingen normalisering av IL-10-nivåerna. Studierna visar också att RIT inte framkallar eosinofil inflammation på icke-astmatiska katter, vilket skulle kunna vara en risk om kronisk bronkit feldiagnosticerades som astma och man behandlade med RIT. (Reinero et al., 2011)

Förutom behandlingar som potentiellt kan bota kattastma studeras också vård och medicinering som kan ersätta eller komplettera dagens användande av glukokortikoider. Vid studier av kommunikationen mellan nerv- endokrina- och immunsystemen har man identifierat peptiden feG som en viktig immunoregulator. Behandling med en enkel dos av feG-COOH peroralt på katter med experimentellt inducerad astma har visat en signifikant minskning av eosinofiler i BALF utan påverkan på andra undersökta relevanta parametrar (totalprotein, cytokiner som rekryterar eosinofiler, nitrat och proportioner mellan dessa). Det är ännu okänt genom vilka mekanismer som feG leder till minskad eosinofil inflammation och man har inte undersökt vilka möjligheter som finns för långvarig behandling med feG. (DeClue et al., 2009)

DISKUSSION

Kattastma är en sjukdom som det verkar råda mycket oklarhet om. Den har många likheter med framförallt kronisk bronkit och inga kända patognomona tecken som tillåter enkel differentiering från andra diagnoser (Reinero, 2011). Det verkar som att de vaga definitioner som funnits för olika respirationssjukdomar på katt kan ha lett till en form av ond cirkel, där osäkerheten gjort att det publicerats beskrivningar av mängder av sjukdomar, även om de med stor sannolikhet handlar om samma åkomma. Det är fortfarande mycket svårt att hitta en klar definition av kattastma, och ännu svårare att hitta en definition som gäller generellt mellan djurslag. Utvecklingen på området verkar dock gå i rätt riktning i och med att mer forskningsresultat produceras. Idag är det allmänt accepterat att astman är av allergisk etiologi, är medierad i huvudsak av IgE och ger en eosinofil inflammation med hyperreaktivitet och bronkkonstriktion i nedre luftvägarna (Kirschvink et al., 2007; Reinero, 2011; Padrid, 2010).

Att inflammationen är eosinofil är alla överens om men konstigt nog verkar det inte finnas några klara referensvärden för vad som är normalt i BALF på katt. Några av de studier som lästs nämner 16-17% medan de allra flesta verkar vara överens om att det inte finns något klart definierat värde. (Foster, 1998; Padrid, 2010; Reinero, 2011) Trots detta används alltså olika gränsvärden för att karakterisera BALF som av astmatisk karaktär eller ej i olika forskningsstudier. Jag ställer mig frågande till att göra studier där man drar gränser som dessa när det inte är helt klarlagt men vill framförallt ytterligare belysa hur svår situationen är att utreda. Utan en klar definition av var man drar gränsen mellan sjuka och friska individer så kan det ibland vara svårt att försvara sina resultat. Detta bör vara en av de viktigaste punkterna att angripa i dagens astmaforskning. Eosinofilvärden råder det väldigt stor oklarhet om men de används ändå i förvånansvärt hög utsträckning inom forskningen, troligtvis eftersom de är så lättillgängliga. Det finns ett tydligt behov inom astmaforskningen av studier som antingen kan visa att det finns ett tydligt gränsvärde eller en koppling mellan andel eosinofiler och grad av sjukdom, eller studier som helt dementerar kopplingen. Det vore helt klart ett väldigt stort framsteg om man kunde hitta en klar gräns, då detta antagligen skulle innebära att vi till och med är nära enkla kliniska diagnostikmetoder. Även direkta besked om att det inte går att använda eosinofiler i BALF till detta vore att föredra jämfört med den stora osäkerhet som råder idag.

Man kan tillägga att som det ser ut idag så går det ändå att använda eosinofilnivåer inom forskningen på ett säkert sätt. I många studier använder man en ökning eller minskning i eosinofiler i BALF som markör. Varje individ fungerar då som kontroll åt sig själv, vilket eliminerar vissa av riskerna med individuella skillnader. Det finns brister även i detta tillvägagångssätt men jag anser att det är ett klart bättre värde att grunda en bedömning på.

Man har visat att F2-isoprostane och MMP-9 kan uppmätas i högre koncentrationer i BALF efter experimentell sensitisering på katt (Kirschvink et al., 2007). SP-D i serum används på människa för att indikera inflammation i nedre luftvägarna och man har visats att det även går att använda som markör på häst med IAD (Richard et al., 2011). Det kan diskuteras hur användbart F2-isoprostane och MMP-9 i BALF är i praktiken för rutinmässig diagnos av katt

på grund av metodens invasivitet men teoretiskt sett skulle dessa markörer kunna komma till användning. Med detta i åtanke skulle SP-D i serum vara en mer praktiskt användbar markör eftersom det räcker med ett blodprov för att mäta den. SP-D har dock ännu inte undersökts som markör på katt. Dessa markörer har dock gemensamt att de endast indikerar inflammation över huvud taget i nedre luftvägarna, inte specifikt astma. Även om man skulle lyckas utveckla de här diagnosmetoderna skulle man alltså fortfarande inte komma åt själva kärnan i problemet, nämligen att differentiera astma från kronisk bronkit.

Katter har normalt inte respiratorisk sinusarytmi. På de katter som respiratorisk sinusarytmi uppträder har man enligt klinisk erfarenhet ofta kunnat diagnosticera astma efter vidare undersökning (Kvart, C. Sveriges Lantbruksuniversitet, pers medd, 2012). Det finns i dagsläget inga studier på detta men det kan vara värt att undersöka vidare då det definitivt har potential som markör om det visar sig stämma. Man bör ta i beaktning att man både vid studier och vid potentiell användning i diagnostiken skulle kunna få falskt negativa resultat om katten är stressad vid undersökning. Värdet av auskultation är över huvud taget ganska dåligt beskrivet i litteraturen. För att bättre relatera forskningen till klinisk verksamhet skulle detta vara önskvärt.

Som beskrivits ovan har man visat i en studie att 70% av katterna som behandlades med glukokortikoider enligt de rekommendationer som finns idag fortfarande lider av en kvarstående subklinisk inflammation (Cocayne et al., 2011). Genom att ge glukokortikoider genom inhalation kan man behandla luftvägarna lokalt och ändå få samma inflammationshämmande effekt som vid systemisk behandling (Leemans et al., 2011). Det borde alltså vara bättre att ge glukokortikoider med inhalation och istället kunna ge något högre dos. På så sätt kan man både undvika biverkningarna i största möjliga grad och fortfarande få önskad effekt på inflammationen.

Än bättre ur biverkningssynpunkt vore att undvika glukokortikoiderna. Det verkar finnas potential hos feG för att om inte ersätta så i alla fall komplettera glukokortikoiderna. Mer forskning behövs dock innan det kan bli verklighet. Det pågår för tillfället forskning på vad effekten är av långvarig behandling med feG (DeClue et al., 2009). Förutom det skulle man behöva studera om effekten är tillräckligt stor för att behandla endast med feG och om det inte gör det behöver man kolla hur man bäst kombinerar det med glukokortikoider och hur de interagerar.

ASIT och RIT har visat sig ha effekt som behandling mot astma på katt men vidare forskning behövs fortfarande på hur god effekt det har (Reinero et al., 2006, 2011). Man får viss effekt även om alla sensitiserande allergener inte stämmer överens med de som behandlas med men för att få fullgod effekt av behandlingen behöver man veta vilka allergener som orsakar sjukdomen och behandla specifikt mot dessa (Reinero et al., 2011). Det har tidigare varit svårt att kontrollera vilka specifika allergener som orsakar astma hos individuella katter. Med upptäckten av metoder för att producera antisera mot specifika IgE öppnas möjligheten för att med ELISA kunna kontrollera vilka allergener som en viss individ är känslig mot. Med utvecklingen av sådan ELISA bör ASIT och RIT ha god potential som behandling mot astma på katt. (Norris et al., 2003b)

Felin astma har många likheter med human astma (Reinero et al., 2009; Reinero, 2011). Dessa likheter har dels tillåtit extrapolering av kunskaper från humanmedicinen men har också lett till ytterligare oklarheter. Som tidigare konstaterats är det nu allmänt accepterat att kattastma har allergiskt ursprung men på grund av de flertalet etiologier som finns till astma på människa har det länge varit osäkert vilken eller vilka av dessa som orsakar sjukdomen på katt. Förutom extrapolering mellan människa och katt har man inom humanmedicinen även använt hunden som modelldjur. Man har experimentellt inducerat astma på hund på liknande sätt som man gör på katt.(Woolley et al., 1994; Hirschman et al., 1983) Det mest intressanta med dessa studier är inte dess resultat i sig, utan det faktum att man använt hunden som modell. Normalt uppkommer inte astma spontant på hund som det gör på människa och katt. Detta trots att katten och hunden anses mycket lika i respirationfysiologi och -anatom och de i mycket hög grad lever i samma miljöer. Det är definitivt värt att i framtiden undersöka vad det finns för skillnader i hundens och kattens anatomi, fysiologi och immunologi som gör att astma inte ses hos hund men gör det hos katt. Detta skulle även kunna klargöra patogenesen ytterligare och potentiellt ge uppslag till nya angreppsvinklar för diagnostik och behandling. För att göra forskning med den här inriktningen helt vetenskapligt säker skulle man dock fortfarande behöva mer klara definitioner och definitivt bevisa att samma metoder kan användas för att inducera astma på hund och katt.

Sammanfattningsvis är kattastma en sjukdom det råder mycket oklarheter om och det krävs mycket vidare forskning på, både vad gäller patologi, diagnostik och behandlingsmetoder. Med en mer väldefinierad beskrivning av sjukdomen skulle man övervinna många av de hinder som finns idag och ha mycket större möjlighet till vidare framsteg i forskningen.

REFERENSLISTA

- Cocayne, C. G., Reinero, C. R. & DeClue, A. E. (2011). Subclinical airway inflammation despite high-dose oral corticosteroid therapy in cats with lower airway disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13, 558-563.
- DeClue, A. E., Schooley, E., Nafe, L. A. & Reinero, C. R. (2009). feG-COOH blunts eosinophilic airway inflammation in a feline model of allergic asthma. *Inflammation Research*, 58, 457-462.
- Foster, D. (1998). Diagnosis and management of chronic coughing in cats. *In Practice*, 20, 261-+.
- Hirshman, C. A., Peters, J., Butler, J., Hanifin, J. M. & Downes, H. (1983). Role of mediators in allergic and non-allergic asthma in dogs with hyperreactive airways. *Journal of Applied Physiology*, 54, 1108-1114.
- Hirt, R. A., Dederichs, D., Boehler, A. & Hoffman, A. M. (2003). Relationship of age, sex, body weight, and hematologic and respiratory variables with airway reactivity in adult cats. *American Journal of Veterinary Research*, 64, 26-31.
- Kirschvink, N., Leemans, J., Delvaux, F., Snaps, F., Clercx, C. & Gustin, P. (2007). Functional, inflammatory and morphological characterisation of a cat model of allergic airway inflammation. *Veterinary Journal*, 174, 541-553.
- Leemans, J., Kirschvink, N., Clercx, C., Snaps, F. & Gustin, P. (2011) Effect of short-term oral and inhaled corticosteroids on airway inflammation and responsiveness in a feline acute asthma model. *The Veterinary Journal*, Under tryckning.
- Norris, C. R., Byerly, J. R., Decile, K. C., Berghaus, R. D., Walby, W. F., Schelegle, E. S., Hyde, D. M. & Gershwin, L. J. (2003a). Allergen-specific IgG and IgA in serum and bronchoalveolar lavage fluid in a model of experimental feline asthma. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 96, 119-127.
- Norris, C. R., Decile, K. C., Byerly, J. R., Berghaus, R. D., Schelegle, E. S., Hyde, D. M. & Gershwin, L. J. (2003b). Production of polyclonal antisera against feline immunoglobulin E and its use in an ELISA in cats with experimentally induced asthma. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 96, 149-157.
- Padrid P. (2010). Asthma. I: J.R. August ed. *Consultations in feline internal medicine*. Volume 6. St. Louis. Saunders. Kap. 44.
- Reinero, C., Lee-Fowler, T., Chang, C.-H., Cohn, L. & DeClue, A. (2011) Beneficial cross-protection of allergen-specific immunotherapy on airway eosinophilia using unrelated or a partial repertoire of allergen(s) implicated in experimental feline asthma. *The Veterinary Journal*, Under tryckning.
- Reinero, C. R. (2011). Advances in the understanding of pathogenesis, and diagnostics and therapeutics for feline allergic asthma. *Veterinary Journal*, 190, 28-33.
- Reinero, C. R., Byerly, J. R., Berghaus, R. D., Berghaus, L. J., Schelegle, E. S., Hyde, D. M. & Gerschwin, L. J. (2006). Rush immunotherapy in an experimental model of feline allergic asthma. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 110, 141-153.
- Reinero, C. R., DeClue, A. E. & Rabinowitz, P. (2009). Asthma in humans and cats: Is there a common sensitivity to aeroallergens in shared environments? *Environmental Research*, 109, 634-640.
- Richard, E. A., Pitel, P. H., Christmann, U., Lekeux, P., Fortier, G. & Pronost, S. (2011). Serum concentration of surfactant protein D in horses with lower airway inflammation. *Equine Veterinary Journal*. doi: 10.1111/j.2042-3306.2011.00421.x
- Romagnani, S. (2000). The role of lymphocytes in allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 105, 399-408.
- Samuelson, D.A., (2006). *Textbook of veterinary histology*. 1. Uppl. St. Louis. Saunders
- Sjaastad, Ø.V., Sand, O., Hove, K., (2010). *Physiology of domestic animals*. 2. Uppl. Oslo. Scandinavian veterinary press.
- Woolley, M. J., Wattie, J., Ellis, R., Lane, C. G., Stevens, W. H. M., Woolley, K. L., Dahlback, M. & Obyrne, P. M. (1994). Effect of an inhaled corticosteroid on airway eosinophils and allergen-induced airway hyperresponsiveness in dogs. *Journal of Applied Physiology*, 77, 1303-1308.