



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och
husdjursvetenskap
Institutionen för Kliniska Vetenskaper

Toxoplasma gondii och ljudrädsla hos hund

Lena Rubin



*Uppsala
2014*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2014:52*

***Toxoplasma gondii* och ljudrädsla hos hund**

***Toxoplasma gondii* and sound sensitivity in dogs**

Lena Rubin

Handledare: Charina Gånheim, Institutionen för Kliniska Vetenskaper

Examinator: Helene Hamlin, Institutionen för Kliniska Vetenskaper

Examensarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0736

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2014

Delnummer i serie: Examensarbete 2014:52

ISSN: 1652-8697

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: *Toxoplasma gondii*, ljudrädsla, antikroppar, hund, hundar

Key words: *Toxoplasma gondii*, sound sensitivity, antibodies, dog, dogs, canine

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för Kliniska Vetenskaper

SAMMANFATTNING

Studiens syfte var att undersöka om det finns ett samband mellan antikroppar mot *Toxoplasma gondii* och ljudrädsla hos hund. Blodprov togs på 10 hundar som uppvisade symtom på ljudrädsla för vanliga ljud i vardagen. Även 4 hundar som uppvisade rädsla utan att något ljud kunde kopplas till hundarnas symtom togs med i studien. Blodproverna analyserades för antikroppar mot *Toxoplasma gondii* och antikroppstitrarna jämfördes med kontrollhundar utan symtom. Bland hundarna där ljud inte kunde kopplas till symtom var ingen positiv för *Toxoplasma*. Ingen större skillnad i seroprevalens kunde ses mellan ljudrädda hundar och kontrollhundar.

SUMMARY

The purpose of this study was to investigate a possible connection between sound sensitivity in dogs and antibodies against *Toxoplasma gondii*. Blood samples were analyzed for *Toxoplasma*-antibodies from three different groups of dogs; sound sensitive dogs (n=10), dogs that showed signs of fear but without sound as a trigger (n=4) and a control group (n=12). None of the dogs in the middle group were seropositive. No significant difference in seroprevalence could be seen between sound sensitive dogs and the control group.

INNEHÅLL

INLEDNING	9
LITTERATURÖVERSIKT	9
MATERIAL OCH METODER.....	11
RESULTAT	12
DISKUSSION	14
AKNOWLEDGEMENTS	16
REFERENSER.....	16

INLEDNING

Under mina år som hundägare har jag träffat ägare som beskrivit konstiga symtom som deras hundar har uppvisat. Hundarna har helt plötsligt blivit mycket oroliga, börjat skaka, hässja och försökt fly inomhus. Ägarna har inte kunnat koppla det till något särskilt som utlöste symptomen, men misstänkte att det var något ljud som gjorde att hundarna reagerade som de gjorde.

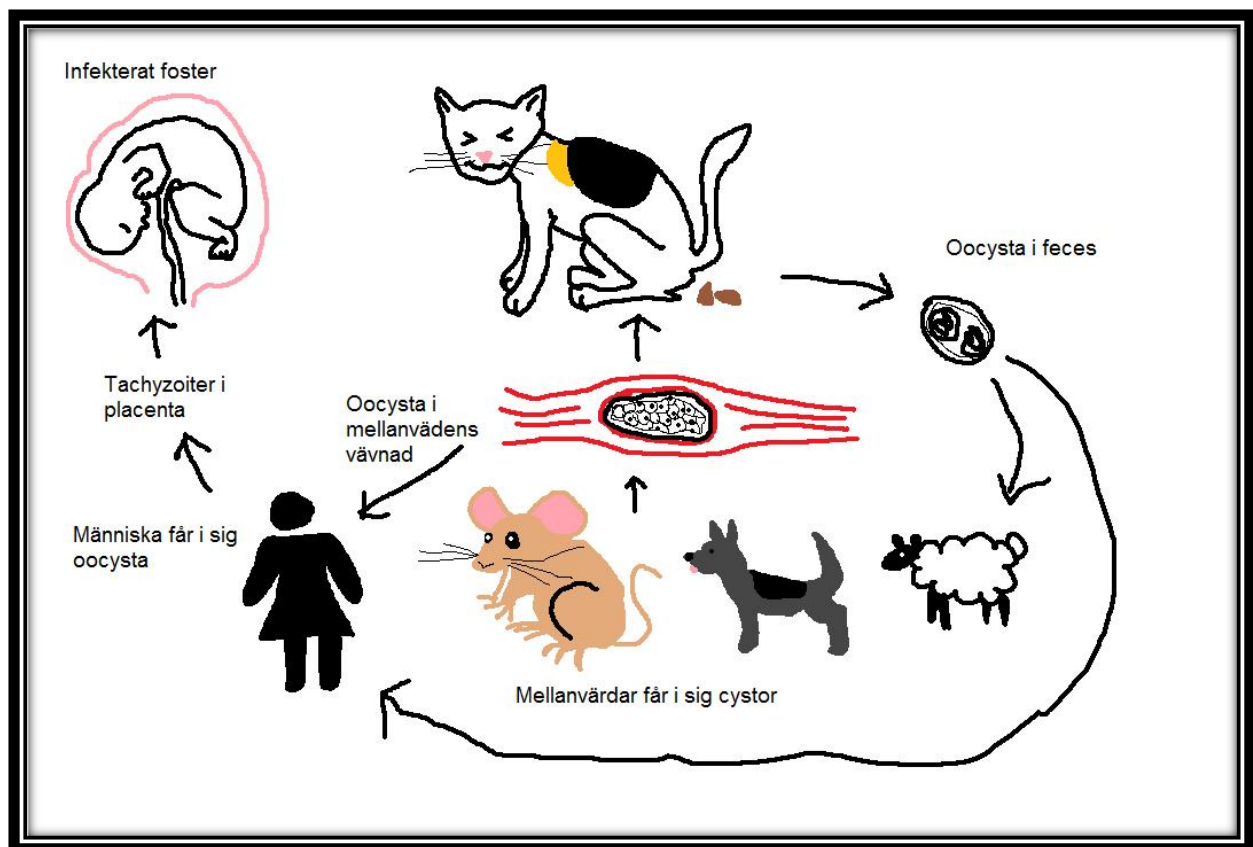
När jag skrev min kandidatuppsats i veterinärmedicin om *Toxoplasma gondii* och beteendeförändringar hos djur (Rubin, 2011), hittade jag ett brev till The Veterinary Record från tre italienska veterinärer som beskrev ett fall där en äldre collietik helt plötsligt blev väldigt rädd för ljud. Hunden gömde sig under möbler, skakade, hässjade och vägrade röra sig under flera timmar. Vid den kliniska undersökningen hos veterinär kunde inget avvikande hittas och alla blodprover var normala. Serum analyserades för antikroppar mot *Leishmania*, *Ehrlichia*, *Rickettsia*, *Neospora* och *Toxoplasma*. Hunden hade antikroppar mot *Toxoplasma* men inga antikroppar mot de övriga parasiterna. Antikroppstitern var dock inte tillräckligt hög för att diagnostiseras som klinisk toxoplasmos och hunden sattes in på ångestdämpande medicin (Clomipramin), desensibiliteringsprogram och DAP-fermoner. Ingen förbättring av hundens symtom kunde ses efter tre månaders terapi och hunden undersöktes återigen av veterinär och hade fortfarande inga avvikelser varken i kliniska undersökningen eller i blodproverna. Antikroppstitern mot *Toxoplasma gondii* togs om och var nu väldigt hög. Behandling mot toxoplasmos sattes in (Klindamycin) och efter två månaders terapi var hunden så gott som symptomfri (Papini et al., 2009).

Studiens syfte är att undersöka om det finns ett samband mellan *Toxoplasma gondii* och hundars rädsla för ljud. Jag vill ta reda på om hundar som är rädda för ljud har antikroppar mot *Toxoplasma* och om titern skiljer sig från kontrollhundar utan symtom.

LITTERATURÖVERSIKT

Toxoplasma gondii är en encellig protozo med indirekt livscykel (Figur 1). Katten är huvudvärd och alla varmblodiga djur kan vara mellanvärdar. Parasitens sexuella förökning kan endast ske i kattens tarm men den kan även föröka sig asexuellt i mellanvärderna. *Toxoplasma* kan bilda cystor i mellanvärderna och dessa kan sätta sig i olika organ, muskler eller hjärnan (Dubey, 2010).

Parasiten finns spridd över hela världen och Ugglar et al. visade 1990 att seroprevalensen hos svenska hundar var 23 % och 42 % hos svenska katter. Ugglar et al. använde sig av ELISA men det finns många olika sätt att påvisa antikroppar mot *Toxoplasma gondii* som dye test (DT), indirekt hemagglutinations test (IHA), modifierad agglutinations test (MAT), latex agglutination test (LA), indirekt immunofluorescens test (IFA/IIFA) och western blotting. Man kan även påvisa själva parasiten genom PCR, inokulering av infekterad vävnad i möss, bioassay i katter (mata katter med infekterad vävnad och analysera träcken för oocystor) och genom immunohistologisk färgning av vävnader (Dubey, 2010).



Figur 1. *Toxoplasma gondii* livscykel.

Flera studier har visat att råttor och möss får förändrat beteende till följd av *Toxoplasma*-infektion. Gnagarna undviker inte kattlukter (Berday et al., 2000), är mindre rädda för nya saker (Webster et al., 1994a), mer aktiva (Webster, 1994b) och har sämre minne (Hodkova et al., 2007). Teorin är att dessa beteendeförändringar gör råttor och möss till lättare byten för katten så att parasiten kan fullborda sin livscykel. Själva mekanismen bakom beteendeförändringarna är inte helt klarlagd men en studie visade på ökad frisättning av dopamin i *Toxoplasma*-infekterade nervceller från mushjärnor samt att cystor i hjärnan ofta finns i amygdala och hippocampus, centra för känslor och beteende (Prandovszky et al., 2011). Riva et al. fann även att hundar med ångestrelaterade sjukdomar hade signifikant högre dopamin- och serotonin-halter i blodet jämfört med kontrollhundar.

Man har även funnit samband mellan psykiska sjukdomar hos människa och *Toxoplasma*. Parasiten har länkats till schizofreni (Hinze-Selch et al., 2007), tvångssymtom (Brynska et al., 2001) samt personlighetsförändringar (Flegr & Hrdy, 1994) för att nämna några.

Toxoplasmos med kliniska symtom är mycket ovanlig hos hund. Individer som drabbas är ofta immunosupprimerade av samtidig infektion med t.ex. valpsjuka. Symtomen varierar beroende på vilka organ som fått lesioner av parasiten, varför kliniska symtom på toxoplasmos kan uttrycka sig som t.ex. hepatit, pneumoni, ophtalmit, encephalit, myocardit, orchit och neuromuskulära sjukdomar (Dubey, 2010).

En hund som är rädd för ljud kan uppvisa något eller flera av följande symtom: skakar, hässjar, saliverar, försöker gömma sig, söker intensivt kontakt med ägare, vankar av och an, är rastlös, skäller, försöker fly, förstör saker och inappetenz. Ljudrädsla är ett vanligt problem. Blackwell et al. konstaterade i en undersökning, där ägare till 383 hundar intervjuades, att nästan hälften av hundarna uppvisade någon av ovanstående reaktioner på höga ljud. De vanligaste ljuden som hundarna reagerade på var fyrverkerier, åska och skott (Blackwell et al., 2013).

Det finns inga artiklar som beskriver beteendeförändringar hos hund i samband med infektion med *Toxoplasma* förutom fallbeskrivningen som skildras i inledningen.

MATERIAL OCH METODER

För att komma i kontakt med ägare till hundar med symtom skickades ett meddelande ut på Facebook (både författarens privata sida och gruppen "Veterinärmedicin Smådjur") och ett mail till alla klasser på veterinärprogrammet. Även personalhundar från Sveriges Lantbruksuniversitet (SLU) samt Universitetsdjursjukhuset (UDS) ingick i studien.

Inklusionskriterier för att ingå i gruppen med symtomhundar var oförklarlig rädsla för vanliga ljud i vardagen. Rädslan kunde uttrycka sig som skakningar, att hunden försöker fly från ljudet, tydliga tecken på obehag (svansen mellan benen, låg smygande kroppshållning) och hässjande. Hundar som uppvisade liknande symtom men där det inte kunde länkas samman med ett visst ljud togs också med i studien, då det ibland kan vara svårt att veta exakt vad hunden reagerar på. Även hundar med konstiga beteenden som s.k. "nattskräck" (där hunden ylar på natten) togs med i studien. Kontrollhundar skulle vara mentalt stabila och inte reagera på skott eller fyrverkerier.

Ägare till 22st hundar med symtom svarade på meddelandet. Tyvärr hann tre av dessa hundar avlivas innan det praktiska arbetet med studien kunde påbörjas. På grund av olika orsaker (långa avstånd, inget svar vid kontaktförsök) togs till slut blodprov på 14 hundar med symtom. Antalet kontrollhundar blev 12st där majoriteten var hundar som levde ihop eller umgicks ofta med hundar med symtom.

Blodprov togs i serumrör som centrifugerades och serumen frystes (-18°) innan alla proverna lämnades in på Statens Veterinärmedicinska Anstalt (SVA) som i sin tur skickade dessa till Toxoplasmosis Lab OD Communicable and infectious diseases Belgian Scientific Institute Of Public Health (WIV-ISP) i Belgien för analys.

Två typer av antikroppar, IgG och IgM, analyserades med hjälp av indirekt immunofluorescens med en specificitet på 98,44% och en sensitivitet på 95,08% (De Craeye et al., 2008a). Analysens "cut-off"-värde var $\geq 1:40$ för positivt provsvar.

RESULTAT

Antal positiva hundar i kontrollhundsgruppen (n=12) var fyra stycken och prevalensen blir 33,33 % (Tabell 1). Hundar med symtom delades upp i två grupper; ljudrädda hundar där symtom kan kopplas till ljud (n=10) (Tabell 2) och symtom utan att något ljud kan kopplas till rädslan (n=4) (Tabell 3). Fyra stycken av de ljudrädda hundarna var positiva vilket ger en prevalens på 40 %. I gruppen med symtom utan ljud var ingen hund positiv för *Toxoplasma gondii*, seroprevalens 0 %. Den totala prevalensen *Toxoplasma*-positiva hundar i hela materialet (n=26) var 30,77 %.

Majoriteten av hundarna utvecklade symtom plötsligt vid vuxen ålder förutom två hundar (vit herdehund och bearded collie). Dessa hundar var redan vuxna när de kom till sina nuvarande ägare och har uppvisat symtom så länge som ägarna haft hundarna. Ägarna hade ingen information om när hundarna börjat visa symtom.

Tabell 1. Resultat för kontrollhundar avseende analys av antikroppar mot *Toxoplasma gondii*

Ras	Kön	Ålder	IgG	IgM	Positiv/negativ
Field spaniel	Tik	3år	1:20	1:40	Positiv
Field spaniel	Tik	3år	1:10	1:10	Negativ
Field spaniel	Tik	7år	0	0	Negativ
Bordercollie	Honkast	11år	1:40	1:40	Positiv
Australian sheperd	Tik	4år	1:20	1:20	Negativ
Australian sheperd	Tik	5år	1:20	1:10	Negativ
Australian sheped	Hane	9år	0	0	Negativ
Golden retriever	Tik	3år	1:640	0	Positiv
Australisk kelpie	Hane	7år	0	0	Negativ
Australian sheperd	Tik	5år	0	0	Negativ
Galgo espanol	Hankast	8år	1:10	1:10	Negativ
Belgisk vallhund, malinois	Hane	1år	1:20	1:40	Positiv

Tabell 2. Resultat för analys av antikroppar mot *Toxoplasma gondii* hos hundar med symtom som kan kopplas till ljud

Ras	Kön	Ålder	Symtom	Duration*	Skotträdd	IgG	IgM	Positiv/negativ
Field spaniel	Tik	10år	Rädd för ljud från mikrovågsugn, larm, ringljud	6år	Nej	1:20	1:10	Negativ
Field spaniel	Hon- kastr	12år	Rädd för olika ljud (symaskin, cykel) och ibland kan inget kopplas till rädslan	4år	Nej, men har blivit skotträdd i samband med att symtomen började	1:160	0	Positiv
Border collie	Han- kastr	6år	Rädd för höga och låga ljud från flygplan, bil och åska	4år	Ja	1:20	1:40	Positiv
Beardedcollie	Hane	4år	Rädd för ljud från lastbil och flygplan	Okänt	Ja	1:10	1:20	Negativ
Blandras	Tik	7år	Rädd för de flesta ljud	1år	Ja	1:10	1:40	Positiv
Blandras	Hon- kastr	3år	Rädd för ljud från grannar och parkerande bilar	3år	Nej	0	0	Negativ
Nova scotia ducktolling retriver	Hane	5år	Rädd för ljud från påsar och saker som faller ner	3,5år	Nej	1:20	1:80	Positiv
Vit herdehund	Hane	9år	Rädd för ljud från borrh och hammare	Okänt	Nej	1:10	1:20	Negativ
Vorsteh, korthårig	Tik	2år	Rädd för ljud från munnen och gnisslande ljud	1år	Nej	1:20	1:20	Negativ
Borderterrier	Hon- kastr	13år	Rädd för ljud från kylskåpet	1år	Nej	0	0	Negativ

*Duration: hur länge hunden haft symtom innan provtagning

Tabell 3. Resultat för analys av antikroppar mot *Toxoplasma gondii* hos hundar där symtom inte kunde kopplas till något ljud

Ras	Kön	Ålder	Symtom	Duration*	Skotträdd	IgG	IgM	Positiv/negativ
Australian sheperd	Tik	10år	Skakar, piper, hässjar vid olika tillfällen. Inget kopplat till symtom.	5år	Nej	1:20	0	Negativ
Blandras	Han-kastr	5år	Kan plötsligt bli låg, stänger av och flyr hem utan anledning	1år	Ja	1:10	1:20	Negativ
Vorsteh, korthårig	Han-kastr	8år	"Nattskräck" ylar på natten	4år	Nej	0	0	Negativ
Blandras	Hon-kastr	4,5år	Skakar, hässjar, nystagmus utan uppenbar anledning.	2-3mån Symtomfri i 1år vid provtagning	Nej	1:20	1:20	Negativ

*Duration: hur länge hunden haft symtom innan provtagning

DISKUSSION

Prevalensen seropositiva hundar mot *Toxoplasma gondii* var något högre i symtomgruppen där ljud utlöste hundarnas symtom än i kontrollgruppen men skillnaden var inte signifikant då materialet i studien var mycket litet. Man kanske kunde sett en större skillnad mellan antalet seropositiva hundar i de båda grupperna om antalet hundar varit större. Prevalensen av hundar positiva för *Toxoplasma gondii* i den här studien är något högre än i prevalensstudien där man undersökte 303st hundar med ELISA (Uggla et al., 1990). Detta kan kanske förklaras av att olika analysmetoder använts och att indirekt immunofluorescens, analysen som användes i denna studie, har högre specificitet och sensitivitet än ELISA (De Craeye et al., 2008b).

En annan anledning till att det inte kunde ses något samband mellan symtom och antikroppstiter kan vara att de flesta hundar med ljudrädsla hade haft symtom ett år eller längre innan provtagning och att man på så sätt kan ha missat eventuell stigande antikroppstiter. Hunden som beskrivs i arbetets inledning hade haft sina symtom några månader då provet togs och man såg en kraftig höjning av titern efter tre månader från första provtagningstillfället (Papini et al., 2009). Kanske skulle man ha sett högre titrar och en större skillnad i antal seropositiva hundar mellan symtomgruppen och kontrollgruppen om man tagit prov i samband med att symtomen började.

Hundar med symtom delades upp i två grupper där ena gruppens symtom kunde kopplas till ljud och den andra gruppens hundar uppvisade symtom utan någon uppenbar anledning. Anledningen till att hundar i den andra gruppen togs med i studien var att det kan vara svårt att veta vad som triggar igång hundens rädsla och antikroppstitrarna hos dessa hundar undersöktes för att se om dessa oförklarliga symtom hade någon koppling till *Toxoplasma*.

Ingen av hundarna i den gruppen gav positivt utslag men det mycket ringa antalet hundar gör att man tyvärr inte kan dra några slutsatser om resultatet. Om man ska spekulera fritt kan det vara så att denna grupp skiljer sig från ljudrädsle-gruppen när det gäller antalet seropositiva hundar och att orsaken till hundarnas symtom kan vara andra än eventuell *Toxoplasma*-infektion.

Hunden med högst titer var en kontrollhund. Hunden var frisk och hade ett stabilt temperament. Fyndet kan styrka att klinisk toxoplasmos är mycket ovanlig hos hund och att en positiv antikroppstiter inte kan kopplas till någon slags klinisk sjukdom hos hunden. På humansidan har man inte lyckats se något samband mellan höga antikroppstitrar och allvarligare symtom på toxoplasmos (Dubey, 2010).

Det skulle vara intressant att undersöka hjärnorna mikroskopiskt hos symtomhundarna och kontrollhundarna för att se om det fanns toxoplasmacystor. Om hundarna hade cystor skulle det vara intressant att undersöka i vilka områden cystorna satt hos symtomhundar jämfört med kontrollhundar. Det kan vara så att symtomhundarna har cystor i och i närheten av amygdala som gör att de reagerar onormalt på vanliga ljud i vardagen. För att undersöka hundarnas hjärnor skulle dessa behöva obduceras eftersom cystorna är mycket små och endast syns histologiskt. Det kanske skulle vara praktiskt genomförbart på de hundar som avlivats innan studien påbörjades men är ej genomförbart på hundar där det inte är aktuellt med avlivning. Ett annat alternativ skulle vara att analysera cerebrospinalvätska från både symtom- och kontrollhundar med PCR för att påvisa *Toxoplasma*-DNA. Det förutsätter dock att det finns fria tachyzoiter i hjärnan då man måste lysa cystor för att exponera DNA så att PCR-analysen går att genomföra.

En annan förklaring till att ingen skillnad i antikroppstiter sågs mellan ljudrädda hundar och kontrollhundar kan vara att när väl en cysta bildats i hjärnan är den stabil och orsakar ingen immunologisk reaktion. Cystan kanske utsöndrar dopamin så som Prandovszky et al. såg i sina studier av mushjärnor, men studien utfördes i cellkultur och det finns inga uppgifter på att man kunde mäta dopamin i mössens blod. Dock kunde Riva et al. visa på en skillnad i dopamin-nivåer hos hundar med ångestrelaterade sjukdomar och kontrollhundar, därför skulle det vara intressant att analysera dopamin i symtomhundarnas blod och jämföra dessa med kontrollhundarna. Om man samtidigt kunde påvisa cystor i symtomhundarnas hjärnor men inte hos kontrollhundar kanske man skulle kunna börja närma sig något slags samband mellan dopamin och *Toxoplasma gondii* hos hundar med ljudrädsla.

Symtomhundarnas rädsla har i de flesta fall uppkommit plötsligt förutom hos två hundar där ägarna tagit över hundarna runt 1-2års ålder. Dessa två hundar har alltid reagerat på ljud under hela sin tid hos ägaren. Kanske kan dessa hundars symtom förklaras av dålig miljöträning och att hundarna varit med om något traumatiskt som satt igång rädslan (ägarna hade fått väldigt lite information om hundarnas liv i det gamla hemmet).

Sammanfattningsvis kunde ingen signifikant skillnad i antikroppstiter mot *Toxoplasma gondii* observeras mellan ljudrädda hundar och kontrollhundar, men det utesluter inte möjligheten att hundarnas symtom kan bero på toxoplasmacystor i hjärnan. Författaren vill uppmuntra till vidare forskning på detta område.

AKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank SVA and Toxoplasmosis Lab OD Communicable and infectious diseases Belgian Scientific Institute Of Public Health (WIV-ISP) in Belgium for all the help with handling and analyzing of all the bloodtests.

I would also want to thank all the dog owners who have participated with their dogs in this study.

REFERENSER

Berdoy, M., Webster, J. P., Macdonald, D.W. (2000). Fatal attraction in rats infected with *Toxoplasma gondii*. *Proceedings of the Royal Society of London. B. Biological Sciences*, 267, 1591-1594.

Blackwell, E. J., Bradshaw, J. W. S., Casey, R. A (2013) Fear responses to noises in domestic dogs: Prevalence, riskfactors and co-occurrence with other fear related behaviour. *Applied Animal Behaviour Science*, 145, 15– 25.

Brynska, A., Tomaszewicz-Libudzic, E., Wolanczyk, T. (2001). Obsessive-compulsive disorder and acquired toxoplasmosis in two children. *European child & adolescent psychiatry*, 10, 200-204.

De Craeye, S., Francart, A., Chabauty, J., Van Gucht, S., Leroux, I., Jongert, E. (2008) Toxoplasmosis in Belgian pet cats: recommendations for owners. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 77, 325 -330.

De Craeye, S., Francart, A., Chabauty, J., De Vriendt, V., Van Gucht, S., Leroux, I., Jongert, E. (2008b) Prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in Belgian house cats. *Veterinary Parasitology*, 157, 128–132.

Dubey, J. P. (2010). *Toxoplasmosis of animals and humans*. 2. uppl. USA. Taylor and Francis Group, LLC.

Flegr, J., Hrdy, I. (1994). Influence of chronic toxoplasmosis on some human personality factors. *Folia Parasitologica*, 41, 122-126.

Hinze-Selch, D., Daubener, W., Eggert, L., Erdag, S., Stoltenberg, R., Wilms, S. (2007). A controlled prospective study of *Toxoplasma gondii* infection in individuals with schizophrenia: beyond seroprevalence. *Schizophrenia Bulletin*, 33, 782-788.

Hodkova, H., Kodym, P., Flegr, J. (2007). Poorer results of mice with latent toxoplasmosis in learning tests: impaired learning processes or the novelty discrimination mechanism? *Parasitology*, 134, 1329-1337.

Papini, R., Mancianti, F., Saccardi, E. (2009). Noise sensitivity in a dog with toxoplasmosis. *The Veterinary Record*, 165, 62.

- Prandovszky, E., Gaskell, E., Martin, H., Dubey, J.P., Webster, J.P., McConcey, G. A. (2011) The neurotropic parasite *Toxoplasma gondii* increases dopamine metabolism. *PLoS ONE* 6(9): e23866. doi:10.1371/journal.pone.0023866
- Riva, J., Bondiolotti, G., Michelazzi, M., Verga, M., Carezzi, C. (2008) Anxiety related behavioural disorders and neurotransmitters in dogs. *Applied Animal Behaviour Science*, 114, 168–181.
- Rubin, L. (2011). *Toxoplasma gondii*s roll vid beteendeförändringar hos djur. Examensarbete för kandidatexamen. Uppsala. Sveriges Lantbruksuniversitet.
- Uggla A., Mattson S., Juntti N. (1990) Prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* in cats, dogs and horses in Sweden. *Acta vet. scand.*, 31, 219-222.
- Webster, J. P., Brunton, C. F., MacDonald, D. W. (1994a). Effect of *Toxoplasma gondii* upon neophobic behaviour in wild brown rats, *Rattus norvegicus*. *Parasitology*, 109, 37-43.
- Webster, J. P. (1994b). The effect of *Toxoplasma gondii* and other parasites on activity levels in wild and hybrid *Rattus norvegicus*. *Parasitology*, 109, 583-589.