

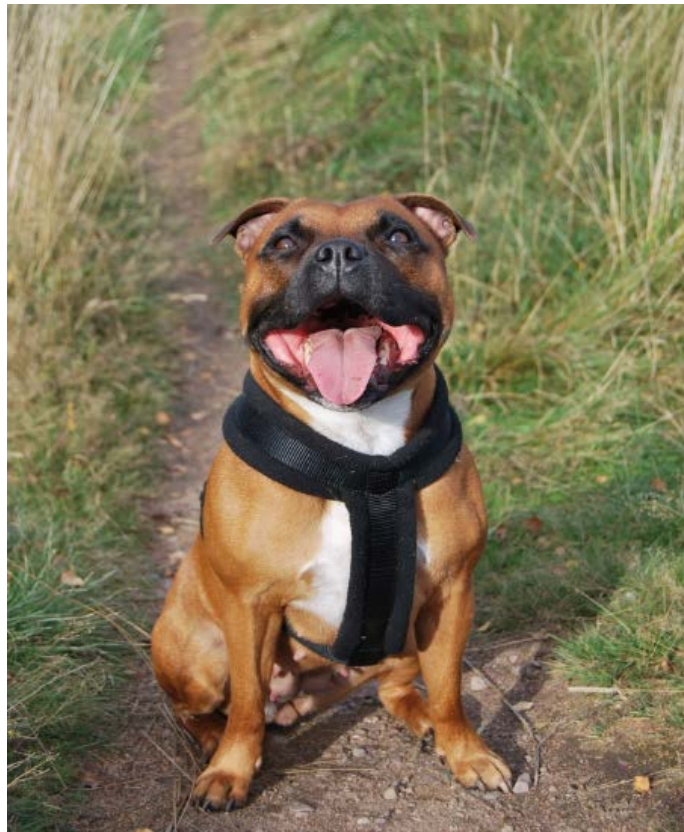


Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjursgenetik

Atopisk Dermatit hos hund

Annika Pättiniemi



Examensarbete / SLU, Institutionen för husdjursgenetik,
468
Uppsala 2015

Examensarbete, 15 hp
– Kandidatarbete
(Litteraturstudie)
Agronomprogrammet–Husdjur



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjursgenetik

Atopisk Dermatit hos hund

Canine Atopic Dermatitis

Annika Pättiniemi

Handledare:

Göran Andersson, SLU, Institutionen för husdjursgenetik

Examinator:

Gabriella Lindgren, SLU, Institutionen för husdjursgenetik

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Kandidatarbete i husdjursvetenskap

Kurskod: EX0553

Program: Agronomprogrammet–Husdjur

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2015

Omslagsbild: Annika Pättiniemi

Serienamn, delnr: Examensarbete / SLU, Institutionen för husdjursgenetik, 468

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

Nyckelord: Atopisk Dermatit, Förebygga, Miljöexponering, Hudbarriär, Kriterier, Högriskraser, Genetiska faktorer, Hygienhypotesen

Key words: Canine Atopic Dermatitis, Prevent, Environmental exposure, Skin barrier, Criteria, High risk breeds, Genetic factors, Hygiene hypothesis.

Abstract

This literature study aims to sort out the term Canine Atopic Dermatitis (CAD), how it is diagnosed and how the disease can be prevented. Since 10-15% of the dog population is affected by CAD, which often means itching and suffering for the dog, it is of great interest to work for preventing the disease and finding efficient treatment methods. The immune system, the diagnosis, environmental exposure, genetic factors and the skin barrier are areas covered in this study and they are directly and indirectly affected by each other and the appearance of CAD. The study of the genetics behind the disease is essential for understanding and very important for development of efficient treatment methods. Using Genome-wide association studies (GWAS) a candidate region containing potential regulatory mutations in the gene *PKP2* encoding the desmosomal protein Plakophilin 2 was found to be associated to CAD development in German shepherd dogs. Plakophilin 2 most likely affects the skin barrier and indicates that dogs with the disease have a subfunctional skin barrier, which enables that allergens can break through the skin and more efficiently enter the underlying tissue. A damaged skin barrier in combination with a hypersensitive immune system evokes the typical symptoms for CAD, which often means suffering for the dog. To prevent the disease the puppies immune system should be given the opportunity to create tolerance against the allergens. This can be made by environmental exposure and the skin barrier should be treated so it can maintain its function and protect against intrusion of allergens.

Sammanfattning

Litteraturstudien har som mål att reda ut vad Atopisk Dermatitis hos hund (CAD) är för något, hur det diagnosticeras och hur sjukdomen kan förebyggas. Eftersom 10-15% av hundpopulationen är drabbade av sjukdomen som ofta innebär klåda och lidande för hunden är det av stort intresse att arbeta för att förebygga förekomsten av sjukdomen samt för effektiva behandlingsmetoder. Immunförsvaret, diagnosticering, miljöexponering, genetiska faktorer och hudbarriären är områden som behandlas i studien och är faktorer som direkt eller indirekt påverkar varandra samt uppkomsten av CAD. Det genetiska arbetet är av stor vikt för förståelsen kring CAD vilket är viktigt för att hitta bra behandlingsmetoder. Genom Genome-wide association studies (GWAS) har en kandidat region påträffats innehållande potentiella regulatoriska mutationer på genen *PKP2* som kodar för ett proteinet Plakophilin 2 som finns i desmosomer vilka associeras med utvecklingen av CAD hos svenska Schäferhundar. Plakophilin 2 som troligtvis påverkar hudbarriärens funktion indikerar att hundar med CAD har en försämrad hudbarriär vilket gör det möjligt för allergener att ta sig in i kroppen genom huden och in till den underliggande vävnaden. En försämrad hudbarriär i kombination med ett immunförsvaret som är hyperreaktivt kan ge typiska symtom för CAD vilka ofta innebär lidande för hunden. För att förebygga sjukdomen bör valparnas immunförsvaret ges möjlighet att skapa tolerans mot allergener. Det kan ske genom miljöexponering samt att hudbarriären behandlas så att den skall kunna upprätthålla sin funktion och skydda mot intrång av allergener.

Introduktion

Atopisk dermatit (AD) är en immunmedierad hudsjukdom som ger kliande och inflammerade utslag vilka påverkas av både genetiska och miljömässiga faktorer (Meury et al. 2011). Sjukdomen är även ofta förknippad med IgE antikroppar som är riktade mot allergener i miljön (Olivry et al. 2001). Hos hund kallas sjukdomen Canine Atopic Dermatitis (CAD) och det är en komplex sjukdom som påverkas av flera faktorer. Faktorer som den genetiska bakgrunden, sättet att leva (inomhus/utomhus), den omgivande miljön, (geografiskt, befolkningstäthet, allergenexponering etc.) foder, allergener, parasiter och mikroorganismer påverkar uppkomsten och utbredningen av CAD. Att diagnosticera hundar med CAD är en utmaning (Wilhem et al. 2011) då sjukdomen inte har någon patognomonisk klinisk egenskap som tillåter en definitiv diagnos vid första undersökningen och symtomen kan likna andra diagnoser som först måste elimineras (DeBoer & Hillier 2001). CAD påvisar likheter med AD hos människa, (Human Atopic Dermatitis, HAD) den är ärftlig, ger klåda som övervägande kliniskt symptom och har liknande histopatologi (Rhodes et al. 1987) därför har CAD forskning ofta stor betydelse även inom forskningen av HAD. Studier tyder på att CAD är den näst vanligaste orsaken till klåda hos hundar (Sischo et al. 1989) och att 10 -15% av världens hundpopulation är drabbade (Halliwell 1971). I Sverige uppskattas det vara 1-7 som drabbas av 1000 (försäkrade hos Agria 1995-2002) hundar vilket utgör 0,1% - 0,7% av den svenska hundpopulationen varav 30% är försäkrade hos Agria (Nødtvedt et al. 2006).

Jag har kommit i kontakt med sjukdomen flertalet gånger det senaste året då bekantas hundar diagnosticerats med CAD. Det som påverkar mig mest är hur mycket lidande sjukdomen kan medföra, därför vill jag upplysa om hur sjukdomen kan påverkas genom olika faktorer. Den här uppsatsen kommer att ta upp hur sjukdomen diagnosticeras och hur genetiska faktorer, miljöexponering, immunförsvar samt hur hudbarriären påverkar sjukdomens uttryck. Syftet är att informera om sjukdomen och diskutera hur faktorer påverkar sjukdomen samt hur sjukdomen kan förebyggas. Uppsatsen är en litteraturstudie där all information är tagen från de artiklarna och litteraturen jag har valt att referera från.

Atopisk Dermatit hos hund

De fyra stora komponenterna som är involverade i utvecklingen av CAD är genetiska faktorer, immunsystemet, hudbarriären och miljöexponeringen. Dessa komponenter kan indirekt eller direkt påverka varandra och har därför en viktig roll i utvecklingen av CAD (Looringh van Beeck 2014).

Immunförsvaret

AD hos både människa och hund har definierats som hyperreaktivitet Typ 1 vilket betyder att sjukdomen har en IgE-medierad reaktion (Looringh van Beeck 2014). Hyperreaktivitet innebär att tröskeln för en reaktion i vävnaden är mycket lägre än hos en frisk, normal individ. Det gör att individer med hyperreaktivitet blir mycket mer känsliga för allergener då deras immunförsvaret i vävnaden reagerar på mycket lägre nivåer av allergener än hos de som är friska/normala. Mastceller som finns i vävnader intill kapillärer är utrustade med högaffinitetsreceptorer FcεR vilka binder IgE-antikroppar. När dessa antikroppar korsbinds av allergener ökar koncentrationen av cAMP och Ca²⁺ vilket gör att granulan i mastceller töms och ett flertal olika typer av aktiva ämnen frisätts. Aktiva ämnen som histamin, serotonin, heparin, proteaser och kemotaktiska ämnen ger en snabb effekt medan mastcellen börjar syntetisera leukotriener, prostaglandiner och tromboxaner som ger en fördröjd långtidseffekt. Tillsammans ger de den sammanlagda effekten av akut inflammation. Mastcellsaktivering har en central roll i den allergiska inflammationen men den omfattas också av andra system som aktivering av koagulationssystemet, fibrinolytiska systemet och komplementsystemet (Agger et al. 2006).

Diagnostisering

AD hos hund och människa har ingen patognomonisk klinisk egenskap som tillåter en definitiv diagnos vid första undersökningen. Diagnosen baseras på att vissa kriterier skall uppfyllas som är starkt associerade med sjukdomen samt att andra möjliga diagnoser skall elimineras innan en diagnos kan fastställas. Diagnoser som elimineras kan ha liknande symtom som CAD. Dessa är skabb, ektoparasiter, bakteriella kliande hudinfektioner, Malassezia dermatitis, loppallergi dermatit och hornbildningsrubbing samt kontaktdermatit. (DeBoer & Hillier 2001).

Kriterier som används för diagnostisering har tagits fram i flera steg av olika forskare för att förbättra specificering och sensitivitet. De första kriterierna (Tabell 1) togs fram av Willemse (1986) vilka har en sensitivitet och specificitet på 49,3% samt 80,2% (Favrot et al. 2010).

Tabell 1. (Willemse 1986)

Huvudkriterier (minst 3 uppfyllda)	Bikriterier (minst tre uppfyllda)
Klåda Typisk morfologi och utbredning <ul style="list-style-type: none"> - På ansikte och/eller tassar - Likenifiering, förtjockning av huden orsakad av intensivt kliande på tarsalaleden och/eller karpalleden Kronisk eller återkommande dermatit Släktingar med tidigare atopi och eller närvaron av anlag av en ras som drabbats	Symtom innan tre års ålder Läppinflammation och rodnad i ansikte Ytlig stafylokokpyodermi, bakteriell hudinfektion Inflammation i ögats bindhinna Ökad svettning Positivt intradermalttest mot inhalationsallergener Förhöjd serumhalt av specifikt IgGd allergen Förhöjd serumhalt av specifikt IgE allergen

Prélaud (1998) tog fram kriterier (Tabell 2) för att förbättra diagnosticeringen. Dessa kriterier har sensitivitet och specificitet på 74,3% respektive 68,4% (Favrot et al. 2010).

Tabell 2. (Prélaud et al. 1998)

Kriterier som skall uppfyllas
Klåda som svarar på kortikosteroider Rodnad på ytterörat, öronlapparna Hudinflammation med rodnad på båda framtassarna Läppinflammation Första symtom bör förekomma mellan 6 månader och 3 års ålder

Favrot et al. (2010) tog fram två set kriterier (Tabell 3) som används för att diagnosticera CAD och de har en sensitivitet och specificitet på 80,2% - 85,4% respektive 79,1% - 85,7%, vilket statistiskt sett ger en felaktig diagnos på var femte hund (Favrot et al. 2010).

Tabell 3. (Favrot et al. 2010)

Set 1	Set 2
Symtom uppkommer innan tre års ålder Hunden befinner sig mestadels inomhus Klåda som svarar mot kortikosteroid Kroniska eller återkommande svampinfektioner Symtom på framtassar Symtom på ytteröra Icke påverkade ytterkanter på ytteröra Icke påverkad rygg eller ländrygg	Symtom uppkommer innan tre års ålder Hunden befinner sig mestadels inomhus Klåda som övervägande symtom vid uppkomst av CAD Symtom på framtassar Symtom på ytteröra Icke påverkade ytterkanter på ytteröra Icke påverkad rygg och ländrygg

Kriterier som skall uppfyllas.

Favrot et al. (2010) argumenterar för att dessa kriterier inte skall ersätta en klinisk undersökning, och att de skall användas efter exklusion av ektoparasiter, bakterier och svampsjukdomar. Efter att CAD har diagnosticerats bör eventuell foderallergi bestämmas genom en eliminationsdiät för att ta reda på om det har med utbredningen av CAD att göra (Favrot et al. 2010).

Miljöexponering

Studier har gjorts för att ta reda på vilka riskfaktorer som finns för CAD.

Följande riskfaktorer fanns signifikanta:

- Valpar som lever sina första månader i hundrastgård istället för inomhus löper större risk att utveckla CAD.
- Hundar som hämtas av sin nya ägare mellan 8 och 12 veckors ålder löper större risk att utveckla CAD än hundar som hämtas innan 8 veckors ålder.
- Att bada hunden en gång i veckan eller mer frekvent var starkt korrelerad till utveckling av CAD. (Meury et al. 2011)
- Hundar som lever i tätbefolkade områden löper större risk för att utveckla CAD.
- Hundar som lever i områden med ökad årsnederbörd löper större risk att utveckla CAD.
- Hundar som lever i samma län som en veterinärhudspecialist löper större sannolikhet att diagnosticeras för CAD. (Nødtvedt et al. 2007).

Faktorer som ansågs minska risken för utveckling av CAD:

- Boende på landsbygden
 - Samboende med andra djur i hushållet
 - Skogspromenader
- (Meury et al. 2011)

Hygienhypotesen som först togs fram av Strachan (1989) är en hypotes som tyder på att tidig exponering av mikroorganismer är viktigt för att kroppen skall skapa tolerans för omgivande allergener. Flera av riskfaktorerna ovan är förknippade med hypotesen när det gäller CAD (Nødtvedt et al. 2007 ; Meury et al. 2011).

Nødtvedt et al. (2007) har använt sig av högriskraserna Boxer, Bullterrier och West Highland white terrier i studien gällande CAD och möjligheten att påverka sjukdomens uppkomst hos valparna genom att ge tiken en annan kost under digivningen. Studien visade att om tiken får i sig hemmagjord kost lite sporadiskt under digivningstiden halverar det uppkomsten av CAD hos valparna. Resultatet stödjer hygienhypotesen (Strachan 1989) då det spekuleras i artikeln att det är ett högre innehåll av mikroorganismer på den hemmagjorda kosten jämfört med nästintill sterilt kommersiellt hundfoder. Det högre innehållet av mikroorganismer i den hemmagjorda maten utgör den skyddande effekten mot CAD. Exponering av mikroorganismer i tidig fas i livet sägs fungera som en skyddande faktor mot utvecklingen av CAD precis som hygienhypotesen förespråkar (Nødtvedt et al. 2007).

Som en uppföljning på Nødtvedt et al. (2007) studie gjordes en ny studie som analyserade om valpens kost under de första sex månaderna hade en förebyggande effekt för uppkomsten av CAD. De fann ingen speciell kost som signifikant kunde skydda valpen mot utvecklingen av CAD men det bekräftades att resultatet från Nødtvedt et al. (2007) studie då tikens kost påverkade valparnas uppkomst av CAD var signifikant. I artikeln lämnar de frågan öppen om det är genom mjölken valparna kommer i kontakt med mikroorganismerna eller om det är genom annan exponering från miljön (Sallader et al. 2009).

Genetiska faktorer

Enligt flera olika epidemiologiska studier finns det högriskraser som löper större risk att utveckla CAD. En studie av Zur et al. (2002) visade att raserna Labrador retriever, Golden retriever, West Highland white terrier, Engelsk springer spaniel, Chinese shar pei, Bullterrier, Bichon Frisé och Tibetansk terrier statistiskt sett löpte större risk att utveckla CAD i USA. Blandraser hade statistiskt sett mindre risk att utveckla CAD (Zur et al. 2002). I Schweiz fann de raserna West Highland white terrier, Boxer, Fransk bulldog, Ungersk vizsla, Bullterrier, Rhodesian ridgeback och Basset som högriskraser (Picco et al. 2008). En studie i Storbritannien på Golden retrievers och Labradorer retrievers ärftlighet av CAD påträffades att (med då rådande omgivande miljö) ärftligheten i medeltal var 0,47 (0,13 - 0,81). Risken att utveckla CAD i denna studie påverkas med ca 50% av hundarnas genotyp, därför avråds avel med hundar som uppvisar kliniska symtom på CAD då dessa siffror kan gälla för andra hundraser i liknande miljöer (Shaw et al. 2004).

Enligt (Nødtvedt et al. 2006) analyserades försäkringsdata från det svenska försäkringsbolaget Agrias statistik (1995-2002) där de fann fem raser som har högre risk att drabbas av CAD.

1. Bullterrier
2. Welshterrier
3. Boxer
4. West Highland white terrier
5. Staffordshire bull terrier
(Nødtvedt et al. 2006)

Enligt Wilhem et al. (2011) finns det skillnader mellan raser hur symtomen för CAD visar sig vilket kan ge upphov till olika diagnoser. West Highland white terrier och Shar peis med CAD får ofta hudförändringar på rygg och ländrygg vilket går emot kriterierna av Favrot et al. (2010) som kan leda till felaktig diagnosticering. Därför bör det beaktas vilken ras som skall diagnosticeras och att vara noga med att eliminera andra möjliga diagnoser innan hundarna diagnosticeras. Det påträffades också skillnader i när symtomen uppkommer mellan de olika raserna, t.ex. uppträdde symtom tidigare hos raserna Shar pei och Fransk bulldog (Wilhem et al. 2011).

Tengvall et al. (2013) har med hjälp av Genome-wide association study (GWAS) hittat en region i genomet som associeras med CAD på svenska Schäferhundar (i studien analyserades 91 hundar med CAD och 84 friska kontroller över fem år). GWAS är en metod som scannar av hela genomet med en uppsättning Single Nucleotide Polymorphism (SNP) markörer som är fördelade över hela genomet, på varje individ i studien för att sedan jämföra kontrollgruppen (friska hundar) med den sjuka CAD gruppen för att kunna sålla ut det som alla hundar har gemensamt. När de sållat bort det de friska hundarna och de sjuka hundarna har gemensamt kan sedan likheter mellan alla sjuka hundar identifieras (Wilbe 2013) i genomet som eventuellt kan kopplas till sjukdomen CAD. Genom GWAS och ytterligare sekvensering av den associerade regionen i genomet kunde Tengvall et al. (2013) identifiera att CAD positiva hundar till skillnad från de friska hundarna hade signifikant flera regulatoriska kandidatmutationer i en region lokaliserad uppströms genen *PKP2*. Genen *PKP2* kodar för proteinet Plakophilin 2 vilket har en stor roll för desmosomernas funktion och är av stor vikt för hudens struktur (Tengvall et al. 2013). Desmosomernas funktion är att hålla ihop cellerna i huden, det är en stark typ av förbindelse mellan celler som gör att huden kan stretchas ut utan att den spricker (Sjaastad et al. 2010). Palmer et al. (2006) har påträffat att en mutation på genen *filaggrin (FLG)* hos människor ökar risken för HAD, vilken påverkar hudbarriären t.ex. dess smidighet (Presland et al. 2000).

Hudbarriär

Hudbarriären har viktiga funktioner t.ex. att skydda kroppen mot vattenförluster och intrång av mikroorganismer samt lagra fett och vatten (Sjaastad et al. 2010). Försämring av hudbarriärens funktion tros ha en viktig roll i patogenesen för CAD (Marsella et al. 2011).

Popa et al. (2011) studerade om tillskott av essentiella fettsyror (en mix av omega 3 och omega 6 samt vitamin E) skulle ge positiv effekt på det yttre hudlagrets (hornlagret) lipidkomposition hos hundar med CAD. Hundarna fick tillskottet oralt tillsammans med fodret. Under två månaders tid kunde man genom hudtest (tejp-strippat hornlager som observerades genom elektroniskt mikroskop) och biopsi se signifikanta skillnader före de påbörjade försöket och efter försökets slut. Innan försöket ägt rum påvisades att hundar med CAD hade markant lägre nivåer av kolesterol, ceramider samt fria fettsyror jämfört med friska hundar. Efter två månader, vid försökets slut, kunde författarna konstatera att hundarna med CAD hade nivåer av kolesterol, ceramider och fria fettsyror inom normala värden i hornlagret. Nivåerna av fritt kolesterol och fria fettsyror överskred till och med nivåerna hos normala, friska hundars hud. Behandlingen gav signifikant förbättring av lamellär lipidkompositionen i den nedersta delen av hornlagret vilka var i nivå med de friska hundarnas. Popa et al. (2011) föreslår att hundar med CAD bör behandlas genom att ge dem tillskott av essentiella fettsyror (innehållande omega 3 och omega 6) för att förbättra hudbarriären.

Sævik (2004) studerade effekten av att ge tillskott av fettsyror till hundar med CAD och fick ett positivt resultat. Hundarna medicinerades med prednisolone (steroid), badades med ett

antibakteriellt schampo och öronen rengjordes med en speciell öronrengöring och åt samma typ av foder under försöket. Ägarna fick själva studera och fylla i hur stort hudområde som var skadat på hunden. Beroende på storleken medicinerades hunden därefter med prednisolone. Hundar med mindre områden skadad hud medicinerades med mindre dos prednisolone. Studien visade att tillskottet av essentiella fettsyror gav upphov till mindre hudområden som var skadade vilket innebär att dosen prednisolone kunde reduceras. Effekten av behandlingen med tillskott av essentiella fettsyror blev resultat synliga först efter en längre tid (Sævik 2004). I en äldre artikel från 1995 menar Campbell et al.(1995) att det uppskattats vara ca 20% av hundar med allergi och klåda som endast behöver behandlas genom tillskott av essentiella fettsyror för att hålla symtomen under kontroll.

Diskussion

Det är svårt att få fram statistik över hur många hundar som är drabbade av CAD i Sverige idag, siffrorna som är presenterade är enbart försäkringsbolaget Agrias egen statistik mellan 1995-2002 vilket betyder att alla andra hundar i Sverige som inte är försäkrade hos Agria d.v.s. ca 70%, (enligt Nødtvedt et al. 2006) inte är inräknade. Det är en stor del av Sveriges hundpopulation som inte är inräknade vilket kan påverka mörkertalet. Antagligen finns det hundar som har CAD men som inte diagnosticerats för det beroende på olika faktorer t.ex. avståndet till en veterinärhudspecialist eller ägare som väljer att inte genomgå den tidskrävande och kostsamma diagnosticeringen. Även då bara 30% av Sveriges hundpopulation är med i Agrias statistik och att siffrorna är ett par år gamla kan det ändå ge en uppfattning av hur utbredningen av CAD ser ut i Sverige. Det är även tydligt att förekomsten av CAD är geografiskt varierande, det är t.ex. större risk att utveckla CAD för hundar som lever i ett tätbefolkat område samt för hundar som lever i samma län som en veterinärhudspecialist (Nødtvedt et al. 2007). Detta kan även indikera att närheten till en veterinärhudspecialist ökar chansen att få en CAD diagnos då veterinärhudspecialister ofta befinner sig i tätorter/ större städer. Det är möjligt att veterinärhudspecialisten som kan ställa diagnosen är den begränsande faktorn och påverkar antalet hundar som diagnosticeras.

Det skulle vara intressant att i samarbete med Sveriges veterinärpraktiker få fram statistik över hur många hundar som får diagnosen CAD i Sverige. Jag funderar även på hur många hundar som har CAD men som inte fått någon diagnos, och hur detta skulle kunna mätas.

Favrot et al. (2010) kriterier som används för diagnosticering bör användas med en medvetenhet om att vissa rasers symtom inte överensstämmer med vissa av kriterierna. T.ex. West Highland white terrier och Shar pei som ofta får hudförändringar på rygg och ländrygg vilket går emot kriterierna (av Favrot et al. 2010) och kan leda till en felaktig diagnosticering. Detta är ett problem som indikerar att diagnosticeringen är komplex och att det finns variation mellan raser som måste beaktas vid diagnosticering.

Flera studier stödjer hygienhypotesen (Nødtvedt et al. 2007 ; Meury et al. 2011) och det faktum att denna teori används i förebyggande arbete mot CAD. Speciellt uppfödare av de drabbade högriskraserna borde använda sig av teorin då detta troligen kan minska risken att sjukdomen utvecklas. Genom tikens foder och omgivande miljö under valparnas tidiga fas i livet kan risken att utveckla CAD minskas och detta skulle ge valparna en chans att skapa tolerans mot allergener vilket fungerar som en skyddande faktor mot utvecklingen av CAD (Nødtvedt et al. 2007; Strachan 1989; Sallader et al. 2009). Rasklubbar och Svenska Kennelklubben (SKK) har ett ansvar att delge information till uppfödare som kan användas för förebyggande arbete mot sjukdomar som CAD, uppfödarna kan i sin tur informera sina valpköpare. Att informationen kommer ut och når hundägare gör att fler blir medvetna om problemet och blir uppmärksamma efter eventuella symtom på sina hundar. Även foderföretag kan använda sig av informationen och ta fram foder till tikar som inte är sterilt för att främja en mikrobiell exponering för valpar eftersom det redan finns speciella rasfoder kan det vara intressant att fundera på om det är möjligt att ta fram ett digivningsfoder till tikar anpassat till högriskraserna som stödjer hygienhypotesen.

Det genetiska arbetet är en stor faktor i det förebyggande arbetet mot CAD. Det saknas forskning hos många hundraser för att bredare kunna kartlägga var i hundgenomet alla de möjliga genetiska riskfaktorer som förklarar uppkomsten av CAD är lokaliserade. Det är säkerligen flera olika faktorer och det är även möjligt att det är olika mellan raser då symtomen skiljer sig åt. Tengvall et al. (2013) har genom GWAS påträffat en region associerats med CAD som innehåller flera regulatoriska kandidatmutationer som kan påverka genuttrycket av genen *PKP2* hos svenska Schäferhundar. Det är svårt att använda sådan här information till att förebygga CAD genom avelsåtgärder inom vissa raser utan att påverka rasens avel negativt. Sorteras alla hundar med mutationerna ur aveln så förminskas rasens genpool och inaveln ökar. Istället kan ett alternativ vara att sålla bort hundar som istället uppvisar kliniska symtom av CAD då dessa inte bör användas i avelsarbetet (Shaw et al. 2004). Om genpoolen inom en ras kraftigt reduceras kan detta ge upphov till att andra sjukdomar kommer till uttryck och ökar i frekvens och därför bör stor försiktighet utfärdas och detta bör undvikas. Att korsa olika raser ger statistiskt sett hundar med mindre risk att utveckla CAD (Zur et al. 2002), vilket kan indikera på att hundraser borde ha en bredare avelspopulation vilket blandraser ofta har. Med flera hundar i en avelspopulation inom en ras ökar genpoolen och risken att para hundar med samma genetiska defekt som ger uppkomst till sjukdomar som t.ex. CAD minskar. Med ett långsiktigt perspektiv bör en bredare avelspopulation ge upphov till bättre hundhälsa i rasen.

Likheterna mellan CAD och HAD är stora vilket gör att både veterinär och humanmedicin kan dra nytta av forskning sinsemellan. Hos människa hittades en mutationen i genen *FLG* och hos hund på *PKP2* vilka båda påverkar hudens barriärfunktioner, detta indikerar att hudbarriären är en viktig faktor som är avgörande för utvecklingen av både HAD och CAD. Informationen om vad mutationerna påverkar och vilka mutationerna är kan sedan användas i syfte att utveckla effektivare läkemedel och behandlingsmetoder samt för diagnosticering av sjukdomen.

Därför är det genetiska arbetet av stor vikt för att försöka förstå sjukdomen och för att utveckla så bra behandlingsmetoder som möjligt.

Hudbarriären är en viktig faktor, och därför bör terapier som leder till att den ska kunna upprätthålla sin funktion utvecklas. Detta för att förhindra att allergener och bakterier tränger in genom hudbarriären och i kroppen vilket framkallar kraftiga inflammatoriska besvär. Tillskott av essentiella fettsyror med omega 3 och 6 har visat goda resultat med förbättrad hudbarriär. Dock så behöver fettsyrorna verka en längre tid innan tydliga resultat kan uppnås. Därför kan en kombination med annat läkemedel att föredra för att minska klåda och lidande för hunden (Popa et al.2011).

Jag har fått uppfattningen att de största komponenterna till att sjukdomen utvecklas är ett hyperreaktivt immunförsvar samt en skadad hudbarriär (orsakad av genetiska faktorer). Denna kombination gör att allergener tar sig in i kroppen genom huden och aktiverar en inflammatorisk reaktion som orsakar klåda och andra besvär vilka är karaktäristiska symptom för sjukdomen. Eftersom dessa komponenter är direkt eller indirekt påverkade av miljöexponering, hudbarriärens funktion, immunförsvarets tolerans samt genetiska faktorer är det alla dessa komponenter som bör beaktas för att uppnå optimala förebyggande effekter. Det skall även tilläggas att diagnosticeringen är mycket viktig, och går denna att effektivisera har mycket uppnåtts i arbetet mot CAD.

Slutsats

Immunförsvaret, diagnosticeringen, miljöexponeringen, genetiska faktorer och hudbarriären är komponenter som är involverade i utvecklingen av CAD. Alla dessa komponenter är av betydelse för det förebyggande arbetet och de flesta komponenterna påverkar varandra direkt eller indirekt. Diagnosticeringsproblematiken innebär långa utdragna utredningar som kan innebära att ägare av olika anledningar avbryter utredningen innan möjlig diagnos är ställd. Tillskott av essentiella fettsyror (omega 3 & 6) har gett goda resultat på hundar med CAD och kan lindra besvären genom en förbättrad hudbarriär som skyddar kroppen från att allergen kan tränga in. Med mer forskning kring sjukdomens genetiska orsak kan eventuellt bättre diagnosticeringsmetoder hittas som förenklar utredningen och förhoppningsvis leder till att fler antal hundar får en snabbare och mer korrekt diagnos. Det genetiska arbetet kan även ge oss kunskap och information som behövs för att ta fram bättre läkemedel och behandlingsmetoder.

Referenser

- Agger R., Andersen V., Leslie G., Aasted B. (2006). *Immunologi*. Odder: Narayana Press.s. 206.
- Campbell, K. L., Czarnecki-Maulden, G. L., & Schaeffer, D. J. (1995). Effects of animal and soy fats and proteins in the diet on fatty acid concentrations in the serum and skin of dogs. *American Journal of Veterinary Research*, 56(11), 1465-1469.
- DeBoer, D. J., & Hillier, A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis (XV): fundamental concepts in clinical diagnosis. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3), 271-276.
- Favrot, C., Steffan, J., Seewald, W., & Picco, F. (2010). A prospective study on the clinical features of chronic canine atopic dermatitis and its diagnosis. *Veterinary Dermatology*, 21(1), 23-31.
- Halliwell, R. E. (1971). Atopic disease in the dog. *Veterinary Record*, 89(8), 209-214.
- Looringh van Beeck, F. A. (2014). *Host and environmental contribution to atopic dermatitis in dogs*. Diss. Utrecht University. 's-Hertogenbosch: Proefschriftmaken.nl, Uitgeverij BOXPress.
- Marsella, R., Olivry, T., & Carlotti, D. N. (2011). Current evidence of skin barrier dysfunction in human and canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 22(3), 239-248.
- Meury, S., Molitor, V., Doherr, M. G., Roosje, P., Leeb, T., Hobi, S., Wilhelm S., & Favrot, C. (2011). Role of the environment in the development of canine atopic dermatitis in Labrador and golden retrievers. *Veterinary Dermatology*, 22(4), 327-334.
- Nødtvedt, A., Egenvall, A., Bergvall, K., & Hedhammar, A. (2006). Incidence of and risk factors for atopic dermatitis in a Swedish population of insured dogs. *The Veterinary Record*, 159(8), 241-246.
- Nødtvedt, A., Guitian, J., Egenvall, A., Emanuelson, U., & Pfeiffer, D. U. (2007). The spatial distribution of atopic dermatitis cases in a population of insured Swedish dogs. *Preventive Veterinary Medicine*, 78(3), 210-222.
- Olivry, T., DeBoer, D. J., Griffin, C. E., Halliwell, R. E., Hill, P. B., Hillier, A., Marsella R., & Sousa, C. A. (2001). The ACVD task force on canine atopic dermatitis: forewords and lexicon. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 81(3), 143-146.
- Palmer, C. N., Irvine, A. D., Terron-Kwiatkowski, A., Zhao, Y., Liao, H., Lee, S. P., Goudie D.R., Sandilands A., Campbell L. E., Smith F. J. D., O'Regan G., Watson R. M., Cecil J. E., Bale S. J., Compton J. G., DiGiovanna J. J., Fleckman P., Lewis-Jones S., Arseculeratne G., Sergeant A., Munro C. S., El Houate B., McElreavey K., Halkjaer L. B., Bisgaard H., Mukhopadhyay S., & McLean, W. H. I. (2006). Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature Genetics*, 38(4), 441-446.
- Picco, F., Zini, E., Nett, C., Naegeli, C., Bigler, B., Rüfenacht, S., Roosje, P., Ricklin Gutzwiller, M, E., Wilhelm, S., Pfister, J., Meng, E. & Favrot, C. (2008). A prospective study on canine atopic dermatitis and food-induced allergic dermatitis in Switzerland. *Veterinary Dermatology*, 19(3), 150-155.
- Popa, I., Pin, D., Remoué, N., Osta, B., Callejon, S., Videmont, E., Gatto, H., Portoukalian, J., & Haftek, M. (2011). Analysis of epidermal lipids in normal and atopic dogs, before and after administration of an oral omega-6/omega-3 fatty acid feed supplement. A pilot study. *Veterinary Research Communications*, 35(8), 501-509.

- Prélaud, P., Guaguère, E., Alhaidari, Z., Faivre, N., Héripret, D. & Gayerie, A. (1998). Réévaluation des critères de diagnostic de la dermatite atopique. *Revue de Médecine Vétérinaire*, 149 (11), 1057-1064.
- Presland, R. B., & Dale, B. A. (2000). Epithelial structural proteins of the skin and oral cavity: function in health and disease. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 11(4), 383-408.
- Rhodes, K. H., Kerdel, F., & Soter, N. A. (1987). Comparative aspects of canine and human atopic dermatitis. In *Seminars in veterinary medicine and surgery (small animal)* (Vol. 2, No. 3, p. 166).
- Sallander, M., Adolfsson, J., Bergvall, K., Hedhammar, Å., & Nødtvedt, A. (2009). The Effect of Early Diet on Canine Atopic Dermatitis (CAD) in Three High-Risk Breeds. *Open Dermatology Journal*, 3, 73-80.
- Sævik, B.K., Bergvall, K., Holm, B.R., Saijonmaa-Koulumies, L.E., Hedhammar, Å., Larsen, S., & Kristensen, F. (2004). A randomized, controlled study to evaluate the steroid sparing effect of essential fatty acid supplementation in the treatment of canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 15(3), 137-145.
- Shaw, S. C., Wood, J. L., Freeman, J., Littlewood, J. D., & Hannant, D. (2004). Estimation of heritability of atopic dermatitis in Labrador and Golden Retrievers. *American Journal of Veterinary Research*, 65(7), 1014-1020.
- Sischo, W. M., Ihrke, P. J., & Franti, C. E. (1989). Regional distribution of ten common skin diseases in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 195(6), 752-756.
- Sjaastad, Ø.V., Sand, O., Hove, K. (2010). *Physiology of Domestic Animals*. 2 ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press.
- Strachan, D. P. (1989). Hay fever, hygiene, and household size. *British Medical Journal*, 299(6710), 1259-1260.
- Tengvall, K., Kierczak, M., Bergvall, K., Olsson, M., Frankowiack, M., Farias, F. H. G., Pielberg, G., Carlborg, Ö., Leeb, T., Andersson, G., Hammarström, L., Hedhammar, Å., & Lindblad-Toh, K. (2013). Genome-wide analysis in German shepherd dogs reveals association of a locus on CFA 27 with atopic dermatitis. *PLoS Genetics*, 9(5), e1003475.
- Wilbe, M. (2013). *Discovery of a novel pathway for an SLE-related disease complex in the canine breed Nova Scotia duck tolling retriever*. Diss. Swedish University of Agricultural Sciences. Uppsala: SLU Service/Repro.
- Willemse, T. (1986). Atopic skin disease: a review and a reconsideration of diagnostic criteria. *Journal of Small Animal Practice*, 21, 771-778.
- Wilhem, S., Kovalik, M., & Favrot, C. (2011). Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 22(2), 143-149.
- Zur, G., Ihrke, P. J., White, S. D., & Kass, P. H. (2002). Canine atopic dermatitis: a retrospective study of 266 cases examined at the University of California, Davis, 1992–1998. Part I. Clinical features and allergy testing results. *Veterinary Dermatology*, 13(2), 89-102.