



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för kliniska vetenskaper

Primärt glaukom hos hund

Anja Babra

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:9

Primärt glaukom hos hund

Primary glaucoma in dogs

Anja Babra

Handledare: Björn Ekesten, Institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Eva Tydén, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2016:9

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

Nyckelord: primärt, glaukom, hund

Key words: primary, glaucoma, dog

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning.....	1
Summary	2
Inledning	3
Material och metoder.....	3
Litteraturöversikt	3
Definition av och symtom vid glaukom.....	3
Om primära glaukom.....	4
Genetiken bakom primära glaukom	5
Sjukdomsförlopp vid primära glaukom hos hund.....	6
Diagnostik.....	6
Behandling av primära glaukom.....	7
Diskussion	7
Referenslista	10

SAMMANFATTNING

Det här arbetet är utfört i syfte att besvara frågor som; vad är primärt glaukom, vilka mekanismer leder till tillståndet och hur kan vi använda oss av kunskapen för att förbättra hundhälsan?

Primära glaukom hos hund är en bred grupp ögonsjukdomar med ett gemensamt slutstadium och idiopatisk etiologi. Typiskt för tillståndet är skador på retinala ganglioceller och synnerven och följden blir med tiden oftast blindhet. Glaukom diagnosticeras ofta genom mätning av det intraokulära trycket (IOP), då sjukdomen karaktäriseras av en tryckstegring. Tryckstegringen kan teoretiskt sett uppkomma genom ökad produktion eller minskat dränage av kammarvätska, varav det senare är det som anses förekomma hos hund. Andra symtom som kan ses är buftalmi, mydriasis, korneaödem, episkleral kärlinjektion och subluserad lins.

I övrigt finns dock stora skillnader mellan olika typer av primära glaukom och de delas idag in i öppenvinkelglaukom (POAG), trångvinkelglaukom (PACG) och glaukom med pektinatligamentdysplasi (PLD). PACG och POAG kan särskiljas genom bedömning av bredden av kammarvinkeln och har olika sjukdomsförlopp, där det tidigare är snabbare progressivt än det senare. PLD innebär att onormal vävnad i kammarvinkeln ger en mekanisk obstruktion som försvårar kammarvätskans utflöde, men den fullständiga kopplingen mellan PLD och glaukom är ännu inte klarlagd.

De utförligaste studierna är gjorda på POAG-drabbade beaglar som en modell för den vanligaste formen av humana glaukom, medan PACG anses vara den vanligaste varianten hos hund. Hos beaglar har man bland annat kunnat koppla sjukdomen till mutationer i en gen som kodar för glykoproteiner som finns i det extracellulära matrixet i kammarvätskans utflödesvägar. För PACG är mindre sjukdomsgenetisk forskning gjord, men en studie föreslår att ett defekt muskelprotein (nebulin) skulle kunna påverka stabiliteten av ciliarklyftan. PLD har hos många raser kunnat associeras med glaukom, men förändringen förekommer även hos friska individer, vilket indikerar att utveckling av glaukom vid PLD beror på flera olika faktorer, eventuellt bara delvis genetiska.

Förekomsten av olika typer av glaukom försvårar arbetet med att finna sjukdomsframkallande gener hos predisponerade raser, något som annars är till hjälp i både behandlings- och avelssyfte. För att utföra en genetisk studie av primära glaukom med framgångsrika resultat, bör stor vikt läggas vid tydliga inklusionskriterier och tillräckliga kliniska undersökningar, eftersom det annars finns stor risk för ihopblandning mellan olika former av glaukom eller mellan sjuka och friska hundar.

SUMMARY

The purpose of this study is to answer the following questions: what is primary glaucoma, which mechanisms underlie the condition and how can we use this knowledge to improve the health of dogs?

Primary glaucoma in dogs includes a large group of ocular diseases that share a common end stage and idiopathic etiology. Damage to retinal ganglion cells and the optic nerve is typical for the condition and will usually result in blindness with time. Glaucoma is frequently diagnosed by assessing the intraocular pressure (IOP), since the disease is characterized by an increased pressure. This can theoretically be the result of either increased production or decreased outflow of aqueous humor, the latter being the most relevant in dogs. Other clinical signs include buphtalmia, mydriasis, corneal edema, episcleral congestion and a subluxated lens.

There are major differences between different types of primary glaucoma and the glaucomas are usually divided into open angle glaucoma (POAG), angle-closure glaucoma (PACG) and glaucoma associated with pectinate ligament dysplasia (PLD). POAG and PACG can be differentiated by estimating the width of the iridocorneal angle and the progression of the disease is much more rapid in the latter than in the former. PLD is a tissue defect that is believed to result in mechanical obstruction of the outflow pathways, but the relationship between PLD and glaucoma is still not fully understood.

Research in depth within this subject has been done in Beagles with POAG, an animal model for the most common form of human glaucoma, though the most common type of the disease in dogs is PACG. In Beagles, primary glaucoma has been associated with mutations in genes coding for glycoproteins that are expressed in the extracellular matrix within structures in the aqueous outflow pathways of the eye. Little genetic research has been done on PACG in dogs so far, but one study suggests that a defective muscular protein (nebulin) could affect the stability of the ciliary cleft, an important part of the outflow pathways. PLD has been associated with primary glaucoma in many breeds but is also prevalently seen in healthy individuals, which suggests that the development of glaucoma in dogs with PLD includes more risk factors, some of them not necessarily genetic.

The presence of different types of glaucoma complicates the task of finding disease-linked genes in predisposed breeds, which otherwise is of great benefit for improving both treatments and breeding programs. To be able to perform a successful genetic study of a certain form of primary glaucoma, clear and concise inclusion criteria and sufficient clinical data are required to avoid accidentally mixing different forms of glaucoma or healthy and affected dogs.

INLEDNING

Glaukom, i dagligt tal kallat grön starr, är en ögonsjukdom som förutom hos människor har rapporterats hos djur, inklusive hundar (Gelatt, 2013). Sjukdomen kan vara orsak till mycket smärta, är idag obotlig och svårbehandlad, och resulterar oftast i blindhet (Pizzerani, 2015). Vissa raser tycks vara predisponerade för primära glaukom och det har utförts många studier med syftet att finna de bakomliggande orsakerna hos respektive ras, en uppgift som försvåras av de varierande fenotyper som hundar med sjukdomen uppvisar. Till exempel försökte forskare i en studie från 2013 finna en genetisk bakgrund till glaukom hos hundrasen Dandie Dinmont Terriers (Ahonen, 2013). De hade tillgång till ett stort material, insamlat från tio olika länder, men lyckades ändå inte finna den exakta sjukdomsorsaken, ett resultat som kan verka förbryllande med tanke på arbetets omfattning. Hur kunde det komma sig?

Det här arbetet är en litteraturstudie om primära glaukom hos hund och genetiken som ligger bakom. I nedanstående avsnitt försöker jag besvara frågor som; vad är primära glaukom, vilka mekanismer och mutationer leder till tillståndet och hur kan vi använda oss av den kunskapen för att förbättra hundhälsan? I arbetet diskuteras också studien av Dandie Dinmont Terriers och tänkbara orsaker till dess resultat.

MATERIAL OCH METODER

I denna litteraturstudie användes databaserna *PubMed* och *WebofScience* och initiala sökningar avgränsades med orden *primary AND glaucoma AND (dog OR canine) AND (gen* OR loc* OR allel* OR mutation*)*. Därefter söktes nya källor upp utifrån de första. Boken *Veterinary Ophthalmology 4 ed.*, användes också i arbetet.

LITTERATURÖVERSIKT

Definition av och symtom vid glaukom

En glaukomdrabbad hund som diagnosticeras på klinik har ofta uppenbara symtom (Gelatt *et al.*, 2013). Tidiga tecken som ringa dilatation av pupillen, något förhöjt IOP och övergående kornealt ödem går ofta djurägaren obemärkt förbi. Först då IOP har ökat markant och ögats utseende tydligt har förändrats väcks misstanke och det kan då vara något buftalmiskt (förstorat), har tydlig mydriasis (pupilldilatation), korneaödem (hornhinnegrumling), episkleral kärinjektion (framträdande och djupa blodkärl på sklera) och subluserad (delvis lossad) lins. För sjukdomen fortlöpa utan behandling ses en markant synförsämring och därefter blindhet i samband med att övriga symtom förvärras.

Eftersom glaukom ofta diagnosticeras först vid en markant ökning i IOP har symtomet länge varit i fokus av begreppets definition, även om det på både human- och djursidan har konstaterats att synskadorna som är typiska för glaukom kan uppkomma redan innan tryckstegring har uppmätts (Pizzirani, 2015). Inom humanmedicinen ingår ökat IOP inte nödvändigtvis i definitionen då glaukomatösa förändringar kan ses hos normotensiva patienter (Hollander *et al.*, 1995).

I Gelatts lärobok *Veterinary Ophthalmology* betonas ökat IOP som en riskfaktor istället för den enda orsaken till skadorna på ögat (Gelatt *et al.*, 2013). Däremot tycks alla typer av glaukom hos hund i någon mån vara kopplade till ökat IOP, även om graden och förloppet kan variera. Författarna skriver också

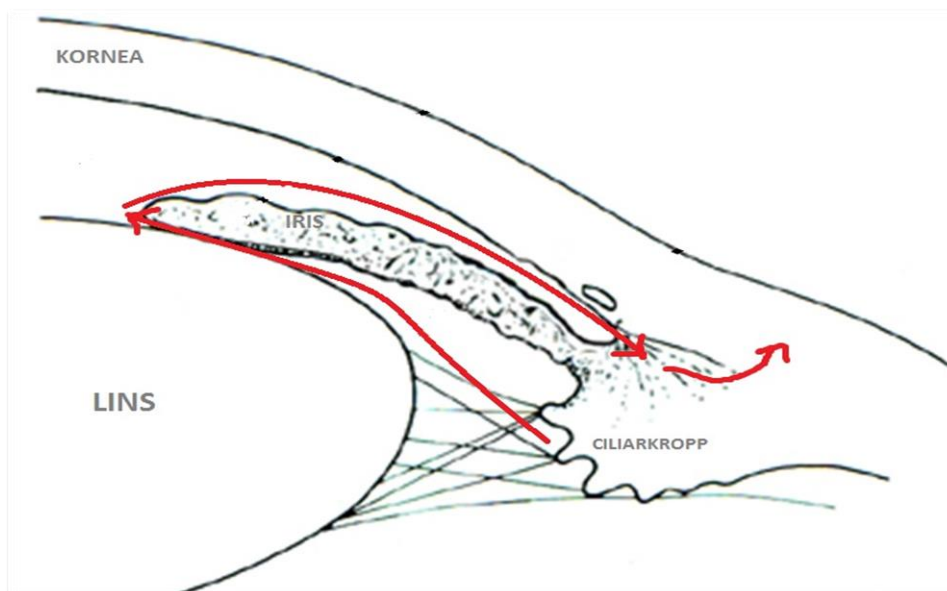
att glaukom inte är en specifik sjukdom utan ett samlingsnamn för flera åkommor som leder till liknande förändringar.

Vid närmare undersökning av ett glaukomöst öga ses karakteristiska förändringar såsom opticus neuropati med förlust av axon och exkavation av synnervshuvudet, samt degeneration av retinala ganglionceller (Whiteman *et al.*, 2002). Lamina cribrosa, området i skleran där synnervens axon går ut från ögat, trycks samman och förlorar sin struktur, varvid det axoplasmala flödet i nervcellerna och blodflödet i regionala blodkärl begränsas, vilket leder till celledöd och ischemi. Linjära rupturer, Haabs striae, kan ses på kornea.

Det ökade intraokulära trycket, som ändå får anses förekomma i majoriteten av fall av glaukom, kan teoretiskt bero på två saker; antingen är produktionen av kammarvätska för stor eller så är utflödet begränsat (Gelatt *et al.*, 2013), varav det sista alternativet är det man brukar tala om hos djur. Om avflödesstörningen beror av en bakomliggande ögonsjukdom hör tillståndet till sekundära glaukom. Primära är de glaukom som är idiopatiska, det vill säga, tillståndet har ingen känd bakomliggande sjukdom. Uppkommer störningen redan under fosterutvecklingen kallas glaukomet kongenitalt.

Om primära glaukom

Primära glaukom hos hund kan delas in i trångvinkelglaukom (PACG) och öppenvinkelglaukom (POAG) beroende på bredden av kammarvinkeln (se Fig. 1.) som kammarvätskan ska flöda ut genom (Pizzirani, 2015). En tredje grupp, glaukom kopplade till pektinatligamentdysplasi (PLD), diagnosticeras genom att titta på utformningen av de ligament som avgränsar kammarvinkeln.



Figur 1 Tvärsnitt av kammarvinkeln med pilar för kammarvätskans huvudsakliga flöde ut ur ögat. Kammarvinkeln är utrymmet mellan iris och kornea. Mellan lins och iris finns den bakre ögonkammaren och mellan iris och kornea finns den främre. Ciliarkryptan och det trabekulära nätverket tar vid ungefär där iris och kornea möts vid ciliarkroppen. (Modifierad från Miller, P.E. (2013). *The glaucomas*. I: Maggs, D.J., Miller, P.E., Ofri, R., *Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology*. 5th edition. St Louis (MO): Elsevier)

POAG har ofta ett långsamt progressivt förlopp (Kuchtey *et al.*, 2011; Ahonen *et al.*, 2014; Gelatt *et al.*, 2013) där utflödet av kammarvätska gradvis försämras och kammarvinkeln förblir vanligtvis öppen fram till sjukdomens slutskede då det höga intraokulära trycket kan få vinkeln att smalna av eller stängas helt.

Plötsliga och extrema höjningar i IOP är vanligare vid PACG (Grozdanic *et al.*, 2010) där avsmalning av kammarvinkeln och kollaps av ciliarkryptan leder till försämrat dränage av kammarvätska, vilket i sin tur ger tryckhöjning. Det finns flera teorier om varför dränagevägarna smalnar av varav en är att iris förskjuts framåt och tätare inpå kornea, antingen på grund av åldersrelaterad förstoring av linsen (Ekesten *et al.*, 1995) eller som en konsekvens av tryckfluktationer i kamrarna (Miller & Bentley, 2015).

Goniodysplasi, eller pektinatligamentdysplasi, är en defekt i pektinatligamenten. Det kan förekomma hos hunden redan från födseln, men namnet är missvisande i och med att tillståndet också kan uppkomma i senare ålder (Pearl, 2015). Ligamenten utgår från iris och fäster in där kornea och sklera möts. Det består normalt av smala, trådliknande strukturer men trådarna kan vara tjockare och sammanväxta och till slut täcks hela kammarvinkeln av en vävnad med bara några få hål för kammarvätskan att flöda igenom. Förekomst av olika grader av pektinatligamentdysplasi är dock vanligt inom många raser, även hos individer som aldrig uppvisar tecken på glaukom och ökat intraokulärt tryck, vilket tyder på att defekten är en riskfaktor snarare än en absolut orsak till sjukdom (Bjerkas, E. *et al.*, 2002; Wood, J.L.N. *et al.*, 1998).

Genetiken bakom primära glaukom

Då primära glaukom förekommer oftare inom vissa raser än andra har man länge misstänkt en genetisk faktor och under de senaste åren, tack vare nya och effektivare genomanalyser, har allt fler gener kunnat kopplas till tillståndet. Glaukomgener för hundar och människor tycks skilja sig åt något (Komáromy & Petersen-Jones, 2015) och en av anledningarna är att POAG är den vanligast förekommande varianten av primärt glaukom på människa (Quigley & Broman, 2006) medan PACG oftast ses hos hund (Pizzirani, 2015; Komáromy & Petersen-Jones, 2015). Oturligt nog för veterinärmedicinen är det framförallt POAG som har studerats, även på djursidan, möjligtvis då den mesta forskningen har gjorts på beaglar (Kuchtey *et al.*, 2011) som är en av de få raser som utvecklar POAG istället för PACG eftersom man har haft behov av en djurmodell för human POAG.

Gener för POAG har, förutom hos beaglar, upptäckts hos gråhund (Ahonen *et al.*, 2014). Hos båda raserna har man kopplat glaukom till mutationer i *ADAMTS10*-genen som kodar för ett glykoprotein involverat i strukturen av det extracellulära matrixet (Ahonen *et al.*, 2014; Kuchtey *et al.*, 2011). *ADAMTS10* interagerar bland annat med mikrofibriller som finns i kammarvätskans utflödesvägar (Hubmacher & Apte, 2011). En teori är att mutationerna leder till produktion av ett defekt protein vilket bidrar till försämrat utflöde. Mikrofibriller finns också i strukturer som håller linsen på plats och ett onormalt protein som förekommer även där skulle på så vis kunna medverka till linsluxation, som ofta ses i samband med glaukom hos beaglar och andra hundraser (Ekesten *et al.*, 1997).

Genetisk predisposition för trångvinkelglaukom, PACG, eller pektinatligamentdysplasi, PLD, har rapporterats hos flera hundraser; basset (Grozdanic *et al.*, 2010), bouvier des flandres (Rühli & Speiss, 1996), engelsk springer spaniel (Bjerkas *et al.*, 2002), flatcoated retriever (Wood *et al.*, 1998; Pearl *et al.*, 2015), samojedhund (Ekesten & Narfström, 1991), shih tzu, shiba inu (Kanemaki *et al.*, 2013), dandie dinmont terrier (Ahonen *et al.*, 2013) med flera och utav dessa har endast ett fåtal raser framgångsrikt blivit studerade i syfte att finna de bakomliggande genmutationer som ger upphov till glaukom.

Till skillnad från POAG hos beaglar och gråhund, där primära glaukom verkar kunna kopplas mer direkt till mutationer i en enskild gen (Ahonen *et al.*, 2014; Kuchtey *et al.*, 2011), tycks PACG hos hund vara mer genetiskt komplex och beror troligen inte bara på flera olika gener utan också på externa faktorer (Komáromy & Petersen-Jones, 2015).

Hos basset har polymorfism hos genen som kodar för nebulin kopplats till PACG (Ahram *et al.*, 2014; Ahram *et al.*, 2015). Nebulin anses ha en kontraherande funktion i muskler och fel på detta protein tros kunna påverka ciliarkryptans förmåga att hålla sig öppen och därmed få den att lättare kollapsa när hunden och vävnaderna åldras. Dock är förekomsten av mutationen i både heterozygot och homozygot form vanlig också hos friska individer vilket tyder på att även andra faktorer spelar in i sjukdomsutvecklingen.

I en nyligen utförd studie försökte finska forskare finna mutationen som ger upphov till PACG hos Dandie Dinmont Terriers (Ahonen *et al.*, 2013). Materialet bestod av blodprov från friska kontrollhundar och hundar med diagnostiserat glaukom och samlades från tio olika länder. Ingen gen kunde kopplas till sjukdomen men ett locus på kromosom åtta uppvisade signifikanta skillnader mellan friska och drabbade hundar.

Sjukdomsförlopp vid primära glaukom hos hund

POAG har vanligtvis ett långsamt förlopp, det vill säga flera månader till och med år (Miller & Bentley, 2015). IOP ökar gradvis och kammarvinkeln är initialt öppen men smalnar med tiden av samtidigt som trycket stiger. Skador på den optiska synnerven kommer gradvis och är ofta svåra att se i början. Som följd av skadorna försämras synen och linsluxation kan förekomma liksom mydriasis (Kuchtey *et al.*, 2011; Ahonen *et al.*, 2014).

PACG ses tillsammans med PLD hos många hundraser där utflödesvägarna redan från början är ovanligt trånga. Symtomen uppkommer ofta plötsligt, ibland inom bara några timmar (Miller & Bentley, 2015). Den plötsliga ökningen i IOP tros uppkomma genom en så kallad pupillblockad. Reverserad pupillblockad, som är en teori, innebär att kammarvätskeflödet till den främre kammaren tillfälligt är större än vanligt, och då utflödesvägarna är trånga har kammarvätskan ingenstans att ta vägen utom tillbaka genom pupillen, till den bakre ögonkammaren (Quigley *et al.*, 2003; Miller & Bentley, 2015). På så vis blir trycket i bakre kammaren onormalt högt och tvingar perifera iris mot kornea, vilket helt stänger kammarvinkeln och kan få ciliarkryptan att kollapsa. Detta gör att bulkdränaget av kammarvätska är blockerat och IOP kommer att höjas drastiskt. Om kontakten mellan iris och kornea kommer och går kan mindre intermittenta ökningar av IOP uppkomma (Miller & Bentley, 2015) redan innan kollapsen av dränagesystemet, vilket ger ett tidigt, progressivt förlopp med skador på de retinala gangliecellerna och deras axoner i synnerven (Grozdanic *et al.*, 2010), ibland utan att övriga symtom, inklusive ett högt IOP, noteras om endast enstaka mätningar görs. Miller & Bentley (2015) har noterat att pupillblock ofta tycks uppkomma när pupillen är något dilaterad, till exempel i dämpat ljus, eftersom perifera iris då hamnar närmare kornea.

Diagnostik

Synliga tecken på ett förhöjt IOP såsom buftalmi, mydriasis, episkleral kärlinjektion och linsluxation väcker misstanke om glaukom och tillståndet är ofta förknippat med smärta på grund av den kraftiga

tryckstegringen (Gelatt *et al.*, 2013). Nedsatt syn till blindhet utvecklas i takt med att övriga symtom förvärras men synförändringarna är självklart svåra att diagnosticera i tidigt stadium, då våra hundar inte verbalt kan kommunicera en mild synnedsättning till oss och det inte nödvändigtvis märks mycket på djurets beteende.

Med en gonioskopilins, som sätts mot kornea, kan kammarvinkeln och öppningen till ciliarkryptan studeras (Miller & Bentley, 2015). Kammarvinkeln och ciliarkryptans djupare delar kan även visualiseras med hjälp av högfrekvent ultraljud. Förändringar i papillen (synnervshuvudet) och andra omkringliggande strukturer kan studeras med oftalmoskopi och dokumenteras med fundusfotografering. IOP kan mätas med hjälp av olika typer av tonometrar.

Typiska förändringar vid PACG är också den välvda formen på iris som ses vid pupillblock samt utspridning av irispigment som skavts bort vid friktion mot intilliggande strukturer (Reilly *et al.*, 2005). Det synliga sjukdomsförloppet vid PACG är i regel mycket snabbare än vid POAG då det handlar om minuter till skillnad från månader till år.

Behandling av primära glaukom

Idag finns inget botemedel för glaukom, men med hjälp av olika behandlingar kan man fördröja symtomen och förlänga tiden som ögat är funktionellt. Även vid behandling är det viktigt att skilja på olika typer av primära glaukom (Alario *et al.*, 2015). Läkemedel som effektivt ökar utflödet av kammarvätska hos hundar med POAG kan vara överksamma för de som har PACG då utflödesvägarna i regel är irreversibelt kollapsade.

Den mest använda behandlingen är idag olika topikala hypotensiva läkemedel eftersom de har få bieffekter och relativt bra effekt (Alario *et al.*, 2015). Exempel på vanligt använda hypotensiva läkemedel på hund är beta-receptorblockare, karbanhydrashämmare, prostaglandinanaloger och parasympatomimetika.

Profylaktisk behandling av primära glaukom har visats ge en betydande fördröjning av sjukdomen, vilket bland annat visats i en studie där sjukdomsförloppet för det ännu normotensiva ögat hos hundar med PACG följdes (Miller *et al.*, 2000), varvid hundar som behandlades topikalt med antingen betaxolol (en beta-receptorblockare) eller en kombination av demecarium bromid (ett parasympatomimetikum) och en kortikosteroid jämfördes med obehandlade kontrollhundar. I studien utvecklade de obehandlade hundarna glaukom mer än tre gånger så snabbt som de som behandlades med något av läkemedlen.

DISKUSSION

Glaukom är inte en sjukdom utan ett tillstånd som kan uppstå som följd av en rad olika åkommor (Gelatt *et al.*, 2013). Typiska symtom för glaukom är förhöjt IOP, mydriasis, buftalmi, linsluxation, korneaödem, episkleral kärinjektion och skador på synnerven och retinala ganglieceller. Primära glaukom, det vill säga glaukom utan bakomliggande sjukdom, delas hos hund översiktligt in i öppenvinkelglaukom (POAG) och trångvinkelglaukom (PACG) samt pektinatligamentdysplasi (PLD), som kan anses tillhöra PACG eller vara en egen grupp. Den genetiska bakgrunden till olika former av primära glaukom är ännu inte helt utredd.

Glaukom är i många fall kopplat till synförlust och svår smärta (Miller & Bentley, 2015) och tillståndet diagnosticeras sällan förrän sjukdomen är långt gånget och då svårbehandlad. Primära glaukom har dubbelsidig potential (Ekesten *et al.*, 1997), vilket innebär att en hund med ett drabbat öga kan förväntas insjukna även i det andra senare i livet. Förebyggande behandling har visats kunna skjuta på symtom med månader upp till år (Miller *et al.*, 2000) och det kan därför vara till stor fördel om diagnos sker tidigt.

Ett sätt att förbättra möjligheterna att ställa en tidig diagnos är att ta fram gentester för respektive form av glaukom i riskgrupper och fastställa, redan i tidig ålder, vilka individer som kommer att utveckla sjukdomen (Komáromy & Petersen-Jones, 2015). Förutom behandlingsfördelar skulle ett sådant test kunna hjälpa till i utrotningen av primära glaukom hos vissa raser genom att underlätta selektion inom aveln. Många studier har utförts i syfte att finna glaukomgener hos predisponerade hundraser, somliga med mer framgång än andra.

Det är viktigt att ha tydliga inklusionskriterier i en genetisk studie, med tillräckliga undersökningar av såväl sjuka hundar som friska kontroller. Om inte riskerar man att klumpa ihop olika typer av glaukom med olika genetisk bakgrund. Definitionen av glaukom är väldigt bred (Gelatt *et al.*, 2013; Pizzirani, 2015) och det finns betydande skillnader både mellan vilka former av glaukom som ses hos olika hundraser och kliniska symtom vid olika utvecklingsstadiet av sjukdomen; vid POAG hos beaglar stängs kammarvinkeln sent under sjukdomen när en markant ökning av IOP ses (Gelatt *et al.*, 2013), men vid PACG hos basset är tryckstegringen ett resultat av redan trånga utflödesvägar (Ahram *et al.*, 2014). Dock liknar slutstadiet för olika typer av glaukom varandra och delar de karaktäristiska förändringar som är följden av ett förhöjt IOP under en längre tid (Gelatt *et al.*, 2013). Även vid POAG stängs kammarvinkeln så småningom när IOP är tillräckligt högt, vilket kan göra att det liknar PACG vid gonioskopi (Ekesten *et al.*, 1997). Om ett av ögonen ännu inte är drabbat kan man undersöka kammarvinkelns bredd och förekomsten av PLD på det friska ögat (Miller & Bentley, 2015). Dessutom har PLD associerats med glaukom och varierar mellan individer (Ekesten & Narfström, 1991). Hos vissa är dysplasin stationär men hos andra hundar kan defekten förvärras över tid (Pearl, 2015; Ekesten & Narfström, 1991), och variationerna kan ha olika stor betydelse för manifest av sjukdomen. Förväxling mellan primära och sekundära glaukom kan också försvåra en genetisk analys och därmed förhindra upptäckten av en sjukdomsframkallande mutation.

Varför hittade man bara ett locus och inte en specifik PACG-associerad gen hos dandie dinmont terriers fastän man hade ett så stort material i form av prover från både sjuka och friska individer? Ett problem var att proverna från hundar med glaukom kom från tio olika länder (Ahonen *et al.*, 2014), både i Europa och Amerika, och att de inklusionskriterier som användes för att välja ut grupper av hundar med och utan PACG inkluderade både glaukom med stängd kammarvinkel respektive glaukom med PLD. Hundarna ska ha undersökts av specialutbildade oftalmologer men en beskrivning av vilka undersökningar som gjorts och diagnoskriterier saknas. Både oklara inklusionskriterier och bristande klinisk diagnostik kan alltså tänkas ligga bakom studiens bristande framgång.

En möjlig felkälla är att Ahonen *et al.* antog att typen av glaukom var densamma inom rasen. I sjukdomens slutstadium kommer PACG och PLD likna varandra eftersom utflödesvägarna avsmalnar och ciliarkryptan kollapsar när IOP stiger, oavsett typen av glaukom (Gelatt *et al.*, 2013), vilket innebär att förväxling kan ske. Jag tror däremot att möjligheten finns att olika mutationer ligger bakom PLD respektive PACG och att de därför kan behöva studeras separat. Det finns även andra fall där flera typer av primära glaukom förekommer inom samma ras, exempelvis hos basset, som anses vara predisponerade för både POAG och PACG (Ahram *et al.*, 2015; Ahram *et al.*, 2014; Oliver *et al.*, 2015).

Blandades prover från hundar med olika former av glaukom skulle detta kunna förhindra upptäckten av glaukomgener hos rasen.

Det är min åsikt att en studie som söker finna en kausativ gen för glaukom tydligt bör definiera vad kriterierna för just den typen av glaukom är. Ett förhöjt IOP och skador på synnerven och retinala ganglieceller är inte specifikt nog då dessa symtom uppkommer i slutet av alla varianter av glaukom hos hund (Gelatt *et al.*, 2013). Det är också viktigt att sätta en relevant åldersgräns för gruppen av friska kontrollhundar, då glaukom kan uppkomma både tidigt och sent under djurets liv (Ahonen *et al.*, 2014). Det borde dock vara en fördel att använda gamla kontrollhundar, eftersom risken att de utvecklar primärt glaukom senare under sin livstid är mindre.

Även om det är möjligt att ta fram genetiska tester kan det diskuteras huruvida det innebär en fördel för hundaveln. Former av primära glaukom anses vara polygeniska (Komáromy & Petersen-Jones, 2015), vilket innebär att mer än en gen spelar roll vid utveckling av sjukdomen. Dessutom tros livsstil och miljö påverka då ärftliga riskfaktorer, såsom PLD hos flera hundraser, kan variera mellan individer och ibland, men inte alltid, är associerade med glaukom då även friska hundar kan ha defekten (Ekesten & Narfström, 1991; Rühli & Speiss, 1996). Det kan med andra ord vara svårt att skapa ett test med bra precision för sådana glaukomformer och man riskerar att selektera bort stora delar av genpoolen om testet skulle appliceras helt oselektivt i en hundpopulation. För hård selektion kan bli ett hot mot den genetiska mångfalden, och hos raser som redan har en liten genpool ökar risken för inavel.

Sammanfattningsvis är primära glaukom en stor grupp ärftliga ögonsjukdomar hos hund med ett gemensamt slutstadium i form av onormalt högt intraokulärt tryck och skador på synnerven och retinala gangliecellerna. Tillståndet kan ha grava konsekvenser för hunden som helt kan förlora synen och tidig diagnostik skulle kunna underlätta i både behandling och avelsarbete. Upptäckten av sjukdomsframkallande gener och utvecklande av genetiska tester skulle kunna hjälpa i diagnostiken men ännu saknas till stor del framgångsrik forskning inom detta område. Vid utförandet av denna typ av forskning är det viktigt att prioritera noggranna kliniska undersökningar och tydliga inklusionskriterier, då olika typer av primära glaukom skiljer sig markant från varandra.

REFERENSLISTA

- Ahonen, S.J., Kaukonen, M., Nussdorfer, F.D., Harman, C.D., Komaromy, A.M., Lohi, H. (2014). A novel missense mutation in ADAMTS10 in Norwegian Elkhound primary glaucoma. *PLoS One* 9:e111941
- Ahonen, S.J., Pietila, E., Mellersh, C.S., Tiira, K., Hansen, L., Johnson, G.S., Lohi, H. (2013). Genome-wide association study identifies a novel canine glaucoma locus. *PLoS One* 8:e70903
- Ahram, D.F., Cook, A.C., Kecova, H., Grozdanic, S.D., Kuehn, M.H. (2014). Identification of genetic loci associated with primary angle-closure glaucoma in the Basset Hound. *Molecular Vision*, 20: 497-510
- Ahram, D.F., Grozdanic, S.D., Kecova, H., Henkes, A., Collin, R.W.J., Kuehn, M.H. (2015) Variants in nebulin (NEB) are linked to the development of familial primary angle closure glaucoma in Basset Hounds. *PLoS One* 10:e0126660
- Alario, A.F., Strong, T.D., Pizzirani, S. (2015). Medical treatment of primary glaucoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 45: 1235–1259
- Bjerkas, E., Ekesten, B., Farstad, W. (2002). Pectinate ligament dysplasia and narrowing of the iridocorneal angle associated with glaucoma in the English Springer Spaniel. *Veterinary Ophthalmology*, 5: 49-54
- Ekesten, B., Bjerkås E., Kongsengen, K. and Narfström, K. (1997) Primary glaucoma in the Norwegian Elkhound. *Veterinary and Comparative Ophthalmology*, 7: 14-18,
- Ekesten, B., Narfström, K. (1991). Correlation of morphologic features of the iridocorneal angle to intraocular pressure in Samoyeds. *American Journal of Veterinary Research*, 52: 1875-1878
- Ekesten, B., Torrång, I. (1995). Age-related changes in ocular distances in normal eyes of Samoyeds. *American Journal of Veterinary Research*, 56: 127-133
- Grozdanic, S.D., Kencova, H., Harper, M., Nilaweera, W., Kuehn, M.H., Kardon, R.H. (2010). Functional and structural changes in a canine model of hereditary primary angle-closure glaucoma. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51: 255-263
- Hollander, H., Makarov, F., Stefani, F.H., Stone, J. (1995). Evidence of constriction of optic nerve axons at the lamina cribrosa in the normotensive eye in humans and other mammals. *Ophthalmic Research*, 27: 296-309
- Hubmacher, D., Apte, S.S. (2011). Genetic and functional linkage between ADAMTS superfamily proteins and fibrillin-1: a novel mechanism influencing microfibril assembly and function. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 68: 3137-3148
- Kanemaki, N., Tchedre, K.T., Imayasu, M., Kawarai, S., Sakaguchi, M., Yoshino, A., Itoh, N., Meguro, A., Mizuki, N. (2013). Dogs and Humans Share a Common Susceptibility Gene SRBD1 for Glaucoma Risk. *PLoS One* 8:e74372
- Komáromy A.M., Petersen-Jones, S.M. (2015). Genetics of canine primary glaucomas. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 45: 1159-1182
- Kuchtey, J., Kaukonen, M., Nussdorfer, F.D., Harman, C.D., Komaromy, A.M., Lohi, H. (2011). Mapping of the disease locus and identification of ADAMTS10 as a candidate gene in a canine model of primary open angle glaucoma. *PLoS Genetics* 7:e1001306

- Miller, P.E., Bentley, E. (2015). Clinical signs and diagnosis of the canine primary glaucomas. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 45: 1183 -1212
- Miller, P.E., Schmidt, G.M., Vainisi, S.J., Swanson, J.F., Herrmann, M.K. (2000). The efficacy of topical prophylactic antiglaucoma therapy in primary closed angle glaucoma in dogs: a multicenter clinical trial. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 36: 421-438
- Oliver, J.A.C., Forman, O.P., Pettitt, L., Mellersh, C.S. (2015). Two independent mutations in ADAMTS17 are associated with primary open angle glaucoma in the Basset Hound and Basset Fauve de Bretagne breeds of dog. *PLoS One* 10:e0140436
- Pearl, R., Gould, D., Spiess, B. (2015). Progression of pectinate ligament dysplasia over time in two populations of Flat-Coated Retrievers. *Veterinary Ophthalmology*, 18: 6-12
- Pizzirani, S. (2015). Definition, classification, and pathophysiology of canine glaucoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 45: 1127-1157
- Plummer, C.E., Reigner, A., Gelatt, K.N. (2013). The canine glaucomas. I: Gelatt, K.N., Gilger, B.C., Kern, T.J. (red), *Veterinary Ophthalmology 5th ed.*. John Wiley & Sons, Inc, 1050-1145.
- Quigley, H.A., Broman, A.T. (2006). The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British Journal of Ophthalmology*, 90: 262–267
- Quigley, H.A., Friedman, D.S., Congdon, N.G. (2003). Possible mechanisms of primary angle-closure and malignant glaucoma. *Journal of Glaucoma*, 12: 167 -180
- Reilly, C.M., Morris, R., Dubielzig, R.R. (2005). Canine goniodysgenesis-related glaucoma: a morphologic review looking at inflammation and pigment dispersion. *Veterinary Ophthalmology*, 8: 253-258
- Rühli, M.B., Speiss, B.M. (1996). Goniodysplasie beim Bouvier des Flandres. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde*, 138: 307-311
- Whiteman, A.L., Klauss G., Miller, P.E., Dubielzig R.R. (2002). Morphologic features of degeneration and cell death in the neurosensory retina in dogs with primary angle-closure glaucoma. *American Journal of Veterinary Research*, 63: 257-261
- Wood, J.L.N., Lakhani, K.H., Read, R. (1998). Pectinate ligament dysplasia and glaucoma in Flat Coated Retrievers. II. Assessment of prevalence and heritability. *Veterinary Ophthalmology*, 1: 91-99