



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

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

Diagnostiska kriterier och C-reaktivt protein hos Nova Scotia Duck Tolling Retrievers med immunmedierad sjukdom

Malin Kånåhols

*Uppsala
2015*

Examensarbete 30 hp inom veterinärprogrammet

*ISSN 1652-8697
Examensarbete 2015:70*

Diagnostiska kriterier och C-reaktivt protein hos Nova Scotia Duck Tolling Retrievers med immunmedierad sjukdom

Diagnostic criteria and C-reactive protein in Nova Scotia Duck Tolling Retrievers with immune-mediated disease

Malin Kånåhols

Handledare: Helene Hamlin, institutionen för kliniska vetenskaper

Biträdande handledare: Hanna Bremer, institutionen för kliniska vetenskaper

Examinator: Pia Gustås, institutionen för kliniska vetenskaper

Examensarbete i veterinärmedicin, kliniska vetenskaper

Omfattning: 30 hp

Nivå och fördjupning: Avancerad nivå, A2E

Kurskod: EX0736

Program/utbildning: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2015

Serietitel, nr: Examensarbete / Sveriges lantbruksuniversitet, Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap, Veterinärprogrammet 2015:70

ISSN: 1652-8697

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

Nyckelord: Nova Scotia Duck Tolling Retriever, C-reaktivt protein, CRP, immunmedierad reumatisk sjukdom, IMRD, steroid-responsiv meningit arterit, SRMA, tollare, tollarsjuka

Keywords: Nova Scotia Duck Tolling Retriever, C-reactive protein, CRP, immune-mediated rheumatic disease, IMRD, steroid-responsive meningitis-arteritis, SRMA, toller, tollarsjuka

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för kliniska vetenskaper

SAMMANFATTNING

Nova Scotia Duck Tolling Retriever, eller tollare som de kallas i dagligt tal, är överrepresenterade för vissa immunmedierade sjukdomar. I Sverige är framförallt den SLE (systemisk lupus erythematosus)-relaterade sjukdomen immunmedierad reumatisk sjukdom (IMRD) samt steroid responsiv meningit-arterit (SRMA) uppmärksammade.

Detta arbete är indelat i tre delstudier. Den första delen består av en litteraturöversikt över förekomsten av IMRD och SRMA samt C-reaktivt protein (CRP) vid immunmedierade polyartriter.

I andra delen undersöktes vilka diagnoskoder som hade tilldelats tollare med IMRD respektive SRMA. Journalanteckningar från sjuka tollare studerades, 31 journaler i respektive sjukdomsgrupp. Den vanligaste diagnoskoden vid IMRD var hälta och vid SRMA akut meningit. De flesta av diagnoskoderna som användes var ospecifika för sjukdomarna men de specifika diagnoskoder som togs fram i den här undersökningen kan användas i vidare undersökningar om förekomst av IMRD och SRMA. I den här delen av arbetet sammanställdes även sjukdomsdata från en enkätundersökning omfattande 777 enkäter besvarade under åren 1999 till 2014. Det vanligast rapporterade kliniska fyndet hos dessa tollare var hälta. I enkäten fanns frågor om fyra sjukdomar/sjukdomskomplex som skulle kunna representera IMRD och SRMA. Dessa var meningit, artrit, tollarsjuka och allmän autoimmun sjukdom. Tillsammans hade de en förekomst på 7,9 %. Meningit och tollarsjuka hade båda en förekomst på 3,0 % var för sig.

I sista delen i arbetet undersöktes C-reaktivt protein (CRP) hos tollare med konstaterad IMRD (ANA-positiva) och misstänkt IMRD (ANA-negativa), dessa jämfördes mot en frisk kontrollgrupp. En statistiskt signifikant skillnad kunde ses mellan den ANA-positiva gruppen (median 11,8 mg/l) och den friska kontrollgruppen (median 2,4 mg/l) och även mellan alla hundar med IMRD (median 10,6 mg/l) och den friska kontrollgruppen. Ingen signifikant skillnad kunde ses mellan den ANA-negativa gruppen (median 7,9 mg/l) och den friska kontrollgruppen. CRP-värdena hos hundar med konstaterad IMRD var i den här undersökningen lindrigt förhöjda. Vid SLE hos människa är CRP lindrigt till måttligt förhöjt till skillnad mot många andra autoimmuna polyartriter där värdena ofta är högre. Resultaten i denna studie kan stödja att IMRD är en SLE-relaterad sjukdom. I den ANA-negativa gruppen fanns flera avvikande värden, både höga och låga. Vid andra sjukdomar som orsakar liknande symptom som vid IMRD kan CRP vara lågt t.ex. vid osteoartrit, eller högt t.ex. vid idiopatisk polyartrit. De varierande resultaten i denna grupp kan bero på att vissa hundar egentligen har en annan sjukdom. Undersökningen visar att CRP skulle kunna användas som hjälpmedel i diagnostiken av IMRD.

SUMMARY

Nova Scotia Duck Tolling Retrievers, or Tollers, are over-represented for certain immune-mediated diseases. In Sweden a SLE (systemic lupus erythematosus)-related disease called immune-mediated rheumatic disease (IMRD) and steroid-responsive meningitis-arteritis (SRMA) have been identified.

This study is divided into three parts. The first part is a literature study of IMRD and SRMA and C-reactive protein (CRP) in immune-mediated polyarthritis.

In the second part the diagnostic codes that had been assigned Tollers with IMRD and SRMA respectively were examined, using 31 records from each disease group. The most commonly used diagnostic code in Tollers with IMRD was lameness and in SRMA acute meningitis. Most of the diagnostic codes used were non-specific for the diseases. However, the specific diagnostic codes that were observed in this study may be used in further investigations of IMRD and SRMA.

The second part of the study also consisted of a survey comprising 777 questionnaires. During the years 1999-2014 owners of Tollers have had the opportunity to answer questionnaires about diseases of their own dog. The most frequent clinical finding according to the questionnaires was lameness. There were also questions about four diseases/disease complexes that could represent IMRD and/or SRMA. These were meningitis, arthritis, "tollarsjuka" and general autoimmune disease. At least one of these diagnoses were reported in 7.9% of the dogs. Meningitis and "tollarsjuka" were reported in 3.0% of dogs respectively.

In the last part of the study C-reactive protein (CRP) of Tollers with confirmed IMRD (ANA-positive) and suspected IMRD (clinical signs of IMRD but ANA negative) were examined. These were compared to a healthy control group of Tollers. A statistically significant difference was seen between the ANA-positive group (median 11.8 mg/l) and the healthy control group (median 2.4 mg/l) and also between all dogs with IMRD (median 10.6 mg/l) and the healthy control group. No significant difference was seen between the ANA-negative group (median, 7.9 mg/l) and the healthy control group. CRP levels in dogs with confirmed IMRD were in this investigation mildly elevated. In SLE in humans CRP is mildly to moderately elevated in contrast to many other autoimmune polyarthritides where the values are usually higher. The results of this study may support the fact that IMRD is a SLE-related disease. In the ANA-negative group with suspected IMRD there were several outliers, both high and low. In other diseases that cause similar clinical signs as IMRD, CRP may be low, e.g. in osteoarthritis, or high e.g. idiopathic polyarthritis. The varying results in the group of suspected IMRD may be due to the fact that some dogs actually suffer from another disease. The study shows that CRP could be used as an aid in the diagnosis of IMRD.

INNEHÅLL

Inledning.....	1
Litteraturoversikt.....	2
Immunmedierade polyartriter.....	2
Tollarsjuka.....	2
Förekomst av tollarsjuka.....	3
C-reaktivt protein.....	4
CRP vid immunmedierade sjukdomar.....	4
CRP vid SLE.....	4
CRP vid andra immunmedierade polyartriter.....	5
Material och metoder.....	6
Diagnoskoder.....	6
Enkätundersökning.....	6
CRP.....	6
Resultat.....	8
Diagnoskoder.....	8
Enkätundersökning.....	9
CRP.....	10
Diskussion.....	12
Diagnoskoder.....	12
Enkätundersökning.....	12
CRP.....	13
Tack.....	14
Referenser.....	15
Bilaga 1.....	17
Bilaga 2.....	22

INLEDNING

Nova Scotia Duck Tolling Retriever, även kallad tollare, är en hundras som kommer från Kanada (Tollarklubben, 2011). Den utvecklades på 1800-talet för att locka in sjöfåglar till stränderna och apportera fåglarna när de var skjutna. Tollaren är en mångsidig och aktiv ras som används inom många olika hundsporter. I början på 1900-talet höll rasen på att dö ut när området de kommer ifrån hade två stora valpsjuka utbrott nära inpå varandra (Strang & MacMillan, 1996). Det har spekulerats om att de hundar som överlevde valpsjuka utbrotten var hundar med ett mycket effektivt immunförsvar och att det har bidragit till att de är predisponerade för immunmedierade sjukdomar (se nedan). När de första tollarna registrerades i Kanada på 1950-talet var det endast 13 individer som alla var släkt med varandra och man tror att dessa individer kan ligga till grund för dagens ras. Men det är även troligt att oregistrerade hundar blandades in i rasen och därmed kom med nytt blod. En omfattande studie hos tollare har visat att inavelsgraden är stor och alla tollare härstammar från ett fåtal djur (Mäki, 2010). Tollaren kom till Sverige på 1980-talet och har ökat kraftigt i popularitet sedan dess (Tollarklubben, 2011). Under 2014 fanns det ungefär 3800 tollare registrerade hos jordbruksverket (Svenska jordbruksverket, 2015).

Tollarna har beskrivits vara överrepresenterade för olika immunmedierade sjukdomar. I Nordamerika har flera fall av hypoadrenokorticism rapporterats hos tollare och en ras predisposition har föreslagits (Burton *et al.*, 1997). I Sverige har man sett en överrepresentation för två immunmedierade sjukdomar (Hansson-Hamlin & Lilliehöök, 2009; 2013). Den ena är en reumatisk sjukdom kallad för immunmedierad reumatisk sjukdom (IMRD), som påverkar lederna och bland annat visar sig som stelhet och polyartrit. Den andra varianten ger upphov till hjärnhinneinflammation och kallas för steroid-responsiv meningit arterit (SRMA). I dagligt tal kallas båda dessa sjukdomar ofta för ”tollarsjuka”.

Vid Sveriges Lantbruks Universitet (SLU) initierades för drygt 10 år sedan ett forskningsprojekt som fokuserar på IMRD och SRMA hos tollare i Sverige (och i viss mån Norden). Inom ramen för projektet har man försökt definiera sjukdomarna (Hansson-Hamlin & Lilliehöök, 2009; 2013) samt utfört genetiska undersökningar för att försöka hitta gener som är associerade med dessa sjukdomar (Wilbe *et al.*, 2009; 2010).

Det här arbetet är indelat i tre huvuddelar:

- Litteraturoversikt över vad som finns rapporterat om tollarsjuka och översiktligt om C-reaktivt protein (CRP).
- Undersökning av sjukdomsförekomsten av tollarsjuka i rasen genom att sammanställa diagnoskoder och en enkätundersökning. Syftet är att få bättre förståelse över utbredningen av sjukdomen hos tollarna i Sverige.
- Undersökning av CRP-nivåer hos hundar med IMRD för att undersöka om dessa har en påvisbar pågående systemisk inflammation, samt jämförelse av resultatet med prover från friska tollare.

LITTERATURÖVERSIKT

Immunmedierade polyartriter

Immunmedierade artriter är inflammatoriska sjukdomar som oftast drabbar flera leder (Ettinger & Feldman, 2009). Man tror att den bakomliggande orsaken kan vara en autoimmun reaktion med immunkomplexbindning. Vid dessa polyartriter kan inga mikroorganismer hittas som direkt orsak till sjukdomen.

De immunmedierade polyartriterna kan delas upp i två kategorier, erosiva och icke-erosiva (Ettinger & Feldman, 2009). Vid erosiva artriter ses på röntgen en destruktion av brosk och skelett vid lederna, dessa sjukdomar anses ha en sämre prognos än de icke-erosiva. De icke-erosiva artriterna har inga röntgenologiska förändringar på brosk och skelett. Ibland förekommer däremot mjukdelsförändringar såsom ökad ledfyllnad. De mest beskrivna immunmedierade polyartriterna hos hund är reumatoid artrit, idiopatisk polyartrit och systemisk lupus erytematosus (SLE) artrit. Det finns även mer rasspecifika polyartriter samt vissa polyartriter som orsakas av olika läkemedel.

De kliniska symptom som först brukar iaktas är att hundarna är generellt stela i kroppen framförallt efter vila (Ettinger & Feldman, 2009). Ibland visar de hälta, ofta varierande från olika ben/leder. Hundarna kan ofta också visa systemiska tecken på sjukdom.

Reumatoid artrit är en erosiv immunmedierad polyartrit (Ettinger & Feldman, 2009). Den kan drabba hundar av alla raser och ålder vid insjuknandet varierar men en medelålder är 5-6 år. På röntgen ses typiska förändringar med destruktion av subkondralt ben och en ojämn utlinjering av ledytan, ibland kan en kalcifiering av mjukdelarna kring leden ses. Hos människa är det visat att CRP ofta är förhöjt vid reumatoid artrit (van Leeuwen *et al.*, 1994).

Idiopatisk polyartrit är en icke-erosiv polyartrit (Ettinger & Feldman, 2009). Det är den vanligaste orsaken till polyartrit hos hund. Till denna kategori hör inflammatoriska artriter som inte kan klassificeras in i andra grupper. Denna grupp av polyartriter brukar delas in i 4 typer. Typ I, okomplicerade idiopatiska artriter, typ II, reaktiv artrit (på grund av infektion på annan plats i kroppen), typ III, enteropatisk artrit (sekundärt till gastrointestinala sjukdomar) och typ IV, malign artrit (sekundärt till neoplasier). På grund av de olika etiologierna varierar åldern vid sjukdomsdebut kraftigt men de flesta är mellan 1-3 år vid insjuknandet. Det är inte ovanligt med sjukdomar i andra delar av kroppen. CRP är ofta förhöjt hos hund (Ohno *et al.*, 2006).

SLE är en multisystemisk sjukdom och kan involvera många av kroppens organ, karakteristiskt för sjukdomen är produktion av autoantikroppar riktade mot cellkärnestrukturer (Ettinger & Feldman, 2009; Hansson-Hamlin *et al.*, 2006). Det vanligaste kliniska tecknet är en icke-erosiv polyartrit. De andra kliniska tecken som en hund med SLE kan uppvisa är hudförändringar, feber, polymyosit, njursjukdom, lymfopeni, anemi, trombocytopeni, sår i munslemhinnan, och mer sällan neurologiska problem och/eller serosit (Ettinger & Feldman, 2009; Lewis *et al.*, 1965). De flesta hundar är positiva på antinukleärt antikroppstest (ANA-test) men det finns även hundar med typiska symptom som inte är positiva (Hansson-Hamlin *et al.*, 2006).

Hos hund finns det sjukdomar som beskrivs som SLE-relaterade sjukdomar (Hansson-Hamlin *et al.*, 2006). De kliniska tecknen påminner om de som ses vid SLE men de drabbas framförallt av led- och muskelsymptom och inte av de övriga organförändringarna.

Tollarsjuka

Hos hundrasen tollare kallas både immunmedierad reumatisk sjukdom (IMRD) och steroid-responsiv meningit arterit (SRMA) i vardagligt tal för tollarsjuka.

IMRD är en SLE-relaterad reumatisk sjukdom (Hansson-Hamlin & Lilliehöök, 2009). Hundarna brukar insjukna vid 3-7 års ålder och typiska kliniska tecken är smärta och hålt från flera leder, ofta i flera olika ben, samt att håltan brukar "vandras" mellan olika ben. Drabbade tollare kan därmed vid olika undersökningstillfällen ömma i olika leder. Man ser även att hundarna är stela, särskilt efter vila, håltan brukar oftast värma ur efter ett tag. Hundarna kan också visa en ovilja att röra sig och träna. Karpalleder, armbågsleder och knän är leder som ofta drabbas. Även om hundarna är ömma vid palpation och manipulation av lederna så är lederna vanligtvis inte svullna och har ingen ökad ledvätska. En del tollare uppvisar muskelömheter medan hudförändringar och feber är mindre vanliga symptom. Ca 70 % av drabbade tollare är ANA-positiva vilket gör att ett negativt test inte kan utesluta IMRD. Inte förrän hundarna utvecklar sjukdomen blir de ANA-positiva och därmed kan inte testet användas för att i förväg identifiera hundar som senare kommer drabbas. IMRD har likheter med SLE såsom att de är ANA-positiva och har en polyartrit varför IMRD brukar klassificeras som en SLE-relaterad sjukdom. Genetiska studier har visat att ett flertal olika gener är associerade med ökad risk för sjukdomen, dvs. en komplex nedärvning (Wilbe *et al.*, 2009, 2010). Det misstänks också att det kan finnas utlösande faktorer som gör att vissa hundar med högre risk utvecklar sjukdomen.

SRMA kan drabba framförallt unga tollare från 3,5 till 24 månaders ålder, vanligast dock mellan 9-18 månaders ålder (Hansson-Hamlin & Lilliehöök, 2013). Kliniska tecken är smärta i nacken, feber, nedsatt allmäntillstånd, anorexi och stelhet. Vid provtagning av cerebrospinalvätska i akut skede av sjukdomen ses ett ökat antal leukocyter och neutrofiler men inga mikroorganismer, det är en icke-infektiös meningit. Drabbade hundar svarar ofta snabbt på behandling med kortikosteroider. Tillskillnad mot IMRD så är dessa hundar ANA-negativa. Det finns en misstänkt region i arvmassan som ger ökad risk för SRMA (Wilbe *et al.*, 2010). Det finns även en gemensam region som ger ökad risk för både IMRD och SRMA. Oftast brukar en individ bara drabbas av en av varianterna av tollarsjuka men i enstaka fall har några tollare först haft SRMA och senare utvecklat IMRD.

Förekomst av tollarsjuka

Mycket är fortfarande okänt när det gäller sjukdomsförekomsten av IMRD och SRMA hos tollarna. En studie gjord i Norge uppskattade prevalensen av SRMA till 2,5 % (Anfinsen *et al.*, 2008).

I en pågående studie har incidens av olika sjukdomar och kategorier av sjukdomar hos tollare undersökts (Bremer *et al.*). Försäkringsdata från Agria djurförsäkringar från åren 1995-2006 har använts för att skatta incidensrate (antal fall/hundriskår). Incidensraten hos tollarna jämfördes mot alla hundraser för att få ut en relativ risk (RR) och avgöra om tollarna hade högre risk för någon sjukdom. Diagnoser som kunde representera tollarsjuka kategoriserades in i fyra kategorier, "IMRD" och "IMRD possibly" respektive "SRMA" och "SRMA possibly". De mest specifika och troliga diagnoserna gick in under kategorin IMRD respektive SRMA och de mer ospecifika och/eller mindre troliga diagnoser ingick i "IMRD possibly" respektive "SRMA possibly".

Incidensraten för IMRD var 6,8 fall/10 000 hundriskår vilket var en 18 gånger högre risk än för hela hundpopulationen (Bremer *et al.*). "IMRD possibly" hade en högre incidensrate på 65 fall/10 000 hundriskår, 3,2 gånger högre än för hela hundpopulationen. Detta motsvarade 0,35 % respektive 3,3 % av tollarna i studien. Neurologiska infektioner/inflammationer var mycket vanligare hos tollarna än de andra raserna (RR 9). Incidensraten för SRMA var 20 fall/10 000 hundriskår och för SRMA possibly 24 fall/10 000 DYAR vilket ger en relativ risk jämfört med alla hundraser på 12. Detta motsvarade 1,0 % respektive 1,2 % av tollarna i studien. När enbart hundar under 2 år inkluderades i uträkningarna ökade incidensraten till 53 fall/10 000 hundriskår.

I studien av Bremer *et al.* visade de att tollarna har en högre risk att drabbas av både IMRD och SRMA än hela hundpopulationen.

C-reaktivt protein

Den första fasen vid en inflammation är den akuta fasen, denna fas är snabb och ospecifik (Cerón *et al.*, 2005). I den akuta fasen är vissa proteiner i kroppen centrala, dessa proteiner kallas för akutfasproteiner. En del av dessa proteiner minskar i koncentration, de brukar kallas för negativa akutfasproteiner, medan andra höjs, positiva akutfasproteiner. Exempel på negativa akutfasproteiner är albumin och transferrin. Exempel på de positiva akutfasproteinerna är CRP, serum amyloid A (SAA), haptoglobin (Hp) och fibrinogen.

CRP är ett glykoprotein som produceras i levern av hepatocyterna (Jasensky *et al.*, 2014) och även till viss del i njurarna (Cerón *et al.*, 2005). Cytokiner, framförallt interleukin-6, stimulerar produktionen av CRP (Gabay & Kushner, 1999). CRPs funktion vid inflammationen är att binda till bakterier för att underlätta fagocyttering och stimulera komplementsystemet (Cerón *et al.*, 2005; Gabay & Kushner, 1999). Det påverkar därmed både det humoral och cellmedierade immunförsvaret. CRP inducerar även produktionen av proinflammatoriska cytokiner. Men CRP har mest antiinflammatorisk verkan då det hämmar neutrofilernas kemotaxis och deras produktion av superoxid samt stimulerar syntesen av interleukin-1-receptor antagonist.

Vid infektion och inflammation ökar CRP snabbt, man kan se en höjning redan inom 4-6 timmar efter induktion av inflammation hos hund (Cerón *et al.*, 2005). Hur snabb ökningen av CRP är påverkas av vilken typ av stimuli det är och hur stor inflammationen är. Vid olika sjukdomar så ökar CRP olika mycket, det beror på hur mycket vävnadsskada, hur kraftig inflammationen är och om den är lokal eller mer systemisk (Morley & Kushner, 1982; Nakamura *et al.*, 2008). Vid en kraftig höjning av CRP kan nivåerna höjas med över 100 gånger det normala värdet. Det har även en snabb halveringstid och försvinner snabbt efter att stimuli försvinner (Cerón *et al.*, 2005). CRP är en ospecifik analys och ett förhöjt värde innebär att det är en pågående inflammation i kroppen. Det kan alltså inte användas för att ställa diagnos på någon specifik sjukdom. Olika källor anger olika normalvärden för hund, de flesta visar att friska hundar ligger under ca 5 mg/l men det finns även värden som visat på friska hundar med CRP <16 mg/l. Generellt tillmätts sällan värden som är under 10 mg/l någon större vikt.

Enligt en studie av Cerón *et al.* 2005 kunde ingen skillnad i CRP hos hundar i olika åldrar påvisas. Samma studie kunde inte heller visa någon skillnad när det gäller kön, det påverkas inte av dagsrytmen och glukokortikoider påverkar inte koncentrationen.

CRP vid immunmedierade sjukdomar

CRP ökar vid många sjukdomar som förlöper med inflammation och vävnadsskada (Morley & Kushner, 1982; Nakamura *et al.*, 2008). Tydliga ökningar i koncentrationen av CRP kan ses hos hundar som har en bakteriell infektion, neoplasier, immunmedierade sjukdomar eller feber av oförklarliga anledningar (Nakamura *et al.*, 2008).

CRP vid SLE

Det har utförts flera studier avseende CRP hos människor med SLE. SLE har visats kunna ge en måttlig höjning av CRP (<100 mg/l) men i de allra flesta fall ligger CRP på en lägre nivå (Becker *et al.*, 1980; Bertouch *et al.*, 1983; Morley & Kushner, 1982). I en studie av Becker *et al.* (1980) på människa delades SLE-patienter in i tre grupper, inaktiv SLE, aktiv SLE och SLE med infektion. En signifikant skillnad mellan CRP i de olika grupperna kunde ses. Inaktiv SLE hade mycket låga koncentrationer, aktiv SLE hade måttligt höjt CRP och vid SLE med infektion var CRP kraftigt höjt. Ingen person med SLE som inte hade en infektion hade ett högre värde än 60 mg/l. Medianen för aktiv SLE låg på 14 mg/l. I en annan studie av Bertouch *et al.* (1983) mättes CRP hos 55 av 70 SLE-patienter, enbart 13 av dessa patienter hade CRP högre än 6 mg/l med högsta nivå på 99,5 mg/l. Ingen

av dessa patienter hade någon infektion. En annan studie beskriver en patient med CRP värde på över 300 mg/l där man misstänkte ett skov av sjukdomen utan infektion (Nikiphorou & Pyne, 2009). Det har inte kunnat påvisas någon korrelation mellan prognosen vid SLE och koncentrationen av CRP hos människa (Bertouch *et al.*, 1983; Foster *et al.*, 2014; Ohno *et al.*, 2006). Det saknas studier om korrelation mellan CRP och SLE hos hund.

Vid SLE är det sålunda en varierad CRP reaktion och framförallt är koncentrationerna ofta mycket lägre än vid andra immunmedierade sjukdomar (Becker *et al.*, 1980; Foster *et al.*, 2014). Olika mekanismer till varför det är så diskuteras. Det kan vara på grund av en lägre produktion, en ökad förbrukning eller att CRP komplexbinder till antikroppar (Becker *et al.*, 1980). Man tror även att det finns genetiska skillnader och att det därmed är en stor variation inom sjukdomen.

CRP vid andra immunmedierade polyartriter

Vid immunmedierade sjukdomar är i allmänhet CRP högt (Nakamura *et al.*, 2008). Vid sjukdomar som idiopatisk polyartrit och reumatoid artrit är detta visat vid flera tillfällen hos både människa och hund (Foster *et al.*, 2014; Kjelgaard-Hansen *et al.*, 2006; Ohno *et al.*, 2006; van Leeuwen *et al.*, 1994). Vid idiopatisk polyartrit ökar CRP snabbt och till höga koncentrationer, ofta över 100 mg/l i den akuta fasen av sjukdomen (Foster *et al.*, 2014; Kjelgaard-Hansen *et al.*, 2006). CRP sjunker också snabbt när inflammationen minskar. I en studie av Ohno *et al.* (2006) svarade hundar med idiopatisk polyartrit som hade högre CRP värden initialt sämre på behandling, vid uppföljning hade de också ett högre CRP. CRP koncentrationen kunde i en annan studie relateras till smärtreaktion, hur mycket hundarna var villiga att röra sig och ledvätskans kvalitet (Foster *et al.*, 2014). I samma studie plockade man bort två hundar som visade sig ha en korsbandsruptur och båda dessa hundar hade lågt CRP. Författarna menar att CRP skulle kunna användas för att differentiera idiopatisk polyartrit mot en lokal osteoartrit. CRP kan användas för att följa utvecklingen av sjukdomen (Foster *et al.*, 2014; Ohno *et al.*, 2006). Det kan även användas prognostiskt då hundar med högre CRP vid uppföljning hade en sämre prognos än hundar med lägre CRP.

Vid reumatoid artrit hos människa har det visats att man kan använda CRP och andra akutfasproteiner för att utvärdera sjukdomsutveckling, tillfrisknande och prognos på samma sätt som vid idiopatisk polyartrit (Morley & Kushner, 1982; van Leeuwen *et al.*, 1994).

MATERIAL OCH METODER

Diagnoskoder

Vid sammanställningen av diagnoskoder användes tidigare insamlade data avseende tollare med tollarsjuka. Journalinformation gav därefter möjlighet att identifiera de diagnoskoder som veterinärer använt för de olika tollarna. Diagnoskoder väljs ut av veterinärerna från ett nationellt standardiserat register (Svenska djursjukhusföreningen, 1993). Journalinformation med diagnoskod kunde dock inte erhållas för alla ingående hundar. Av 61 ingående tollare med IMRD kunde journaluppgifter med diagnoskod erhållas från 31 stycken (51 %). Av 48 hundar med SRMA erhöles journaluppgifter från 31 (65 %). Diagnoskoderna sammanställdes och en procentsats räknades ut för att se vilken diagnoskod som var vanligast.

Enkätundersökning

Inom ramen för detta examensarbete sammanställdes även enkäter (besvarade av tollarägare) avseende sjukdomsförekomst hos enskilda tollare (bilaga 1). Enkäterna skickades ut till alla tollarägare under år 1999 och 2000 via Svenska Tollarklubben och svaren samlades sedan in av klubben. Enkäten har också publicerats i rastidningen Tollaren och finns på Tollarklubbens hemsida. Enkäten har som syfte att dels ta reda på hur utbrett tollarsjuka och immunmedierade sjukdomar är inom rasen men också att kontrollera utbredningen av andra sjukdomar. 777 enkäter från åren 1999 till och med oktober 2014 sammanställdes. Förekomsten av de olika sjukdomarna under hundarnas livstid fram till undersökningen räknades ut.

CRP

I den sista delen av arbetet mättes C-reaktivt protein (CRP) hos hundar med IMRD. Alla prover analyserades med en hund-specifik immunoturbidimetrisk metod (Gentian cCRP; Gentian AS, Moss, Norge) som tidigare är validerat för hund (Hillström *et al.*, 2014). Prover som hade ett värde under 30 mg/l analyserades också med ett högsensitivt CRP-test (hsCRP), vilken har utvecklats genom att modifiera den tidigare metoden (Gentian cCRP; Gentian AS, Moss, Norge), validerad av Hillström *et al.* (2015). hsCRP har mätområde mellan 0,5-30 mg/l, för värden över 30 mg/l användes resultatet från den tidigare metoden. Graden av hemolys mättes i de två prover som okulärt kunde bedömas ha kraftigast hemolys. En kraftig hemolys kan påverka CRP-nivåerna medan lindrig hemolys inte påverkar. De två prover som okulärt kunde bedömas ha kraftigast hemolys analyserades. Det ena provet hade en hemolys på 4+ och detta prov ansågs ha för kraftig hemolys och därmed är inget resultat redovisat för den. Detta prov tillhörde en av de ANA-positiva hundarna. Det andra provet hade 1+ och bedömdes som en lindrig hemolys och kunde därmed användas. De övriga proverna bedömdes okulärt ha en lägre grad av hemolys och kunde därmed användas utan att testa hemolysgraden.

Hundarna delades upp i 3 grupper, 2 grupper av hundar med IMRD respektive sannolikt IMRD och en frisk kontrollgrupp. För att inkluderas i grupperna med IMRD skulle hundarna ha två eller fler av följande inklusionskriterier: smärta eller hälta från två eller fler leder, stelhet framförallt efter vila, symptom som pågått över två veckor, ingen annan påvisad orsak till hälta/stelhet och bra respons på kortisonbehandling. Den första gruppen bestod av hundar med konstaterad IMRD där alla var ANA-positiva, n=10. Medianålder var 5 år, med en variation mellan 3-8 år. Den andra gruppen bestod av hundar med sannolik IMRD där hundarna var ANA-negativa, n=10. Medianålder i denna grupp var 7 år varierande mellan 2-9 år. Proverna från de här två grupperna har samlats in under flera år och varit nerfrysta i -70 grader Celsius. Vissa av proverna har tinats upp till 4 gånger vid tidigare undersökningar. Proverna är från olika stadier av sjukdom och är tagna när hundarna inte stod på kortisonbehandling. För en av de ingående hundarna saknades information huruvida den stod på behandling eller inte.

Prover till kontrollgruppen, n=26, samlades in under oktober 2014. Hundarna fick genomgå en klinisk undersökning vid provtagningsstillfället och djurägarna svarade på ett frågeformulär angående hundarnas hälsostatus (bilaga 2) för att i möjligaste mån säkerställa att hundarna var friska. I den friska kontrollgruppen exkluderades 6 av de 26 hundarna. 3 av dem exkluderades på grund av att de uppvisade symptom på hälta, 1 hund på grund av behandling mot allergi och 2 yngre hundar valdes bort för att försöka åldersmatcha grupperna så bra som möjligt. Sammanlagt analyserades 20 prover i kontrollgruppen. I efterhand exkluderades ytterligare en hund på grund av slemmig avföring dagen efter provtagningen. Övriga hundar var friska minst 3-4 veckor efter provtagningen.

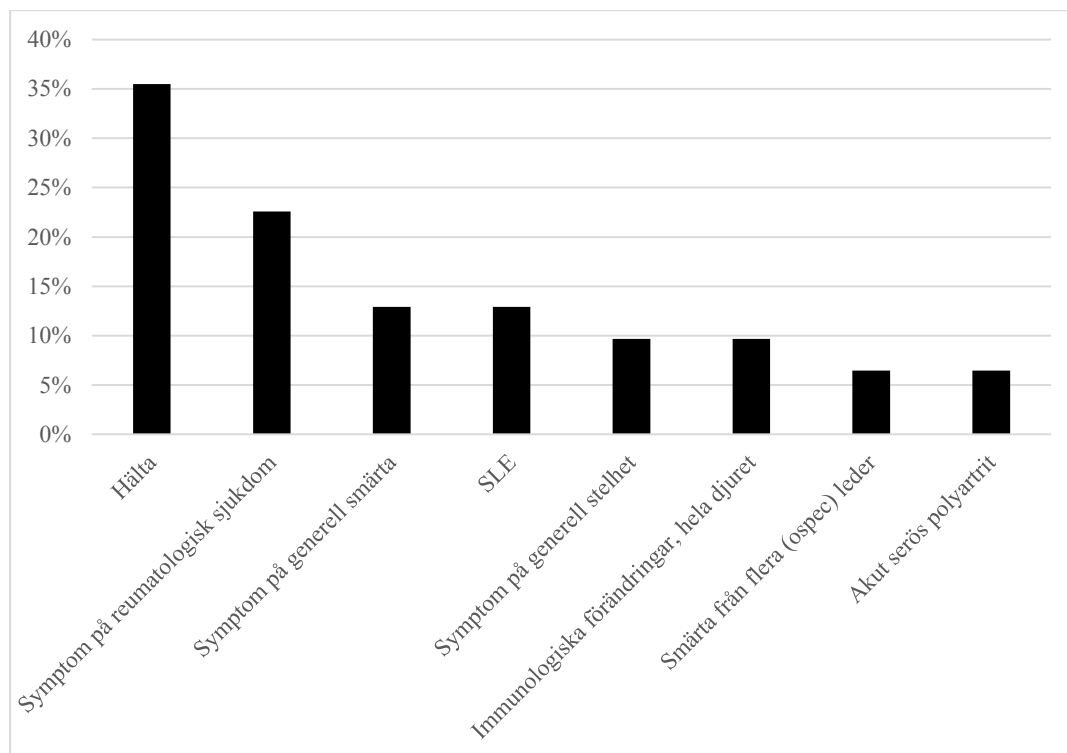
Till proverna användes serumrör som centrifugerades med 4000 varv i 10 minuter efter att ha stått i minst 30 min. Proverna delades upp i mindre rör och frystes in så snabbt som möjligt i -70 grader Celsius. Medianåldern på de hundar som användes ur kontrollgruppen (n=19) var 4 år och hundarna var mellan 1-8 år.

För att undersöka om det var någon skillnad i CRP-nivåer mellan grupperna användes den non-parametriska metoden wilcoxon rank sum-test (tvåsidig hypotes). Beräkningarna gjordes i R version 3.0.2, `wilcox.test` in package stats version 3.0.2.

RESULTAT

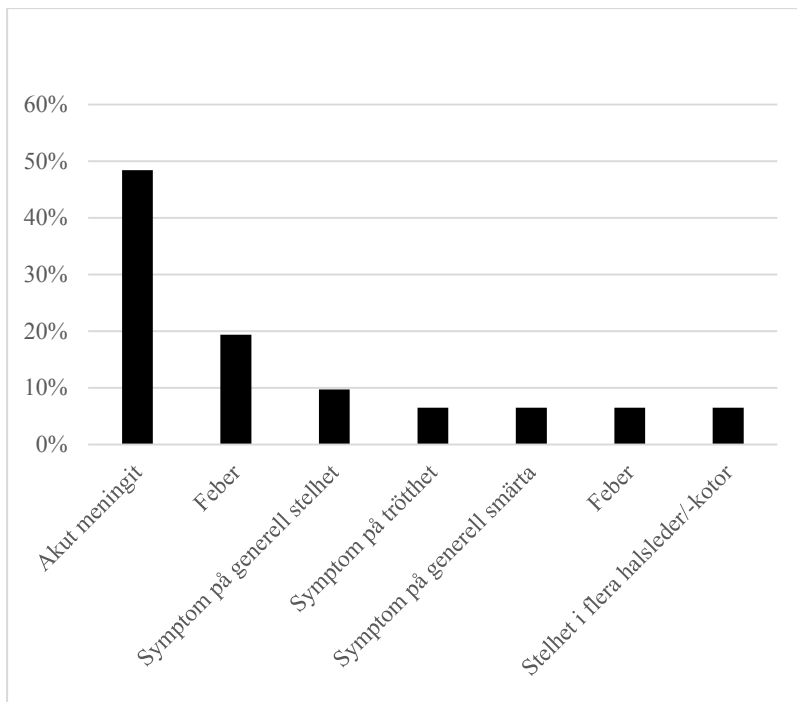
Diagnoskoder

Den vanligaste diagnoskoden för tollare med IMRD i undersökningen (n=31) var "Hälta", 35 % (n=11). Andra vanliga diagnoskoder var "Symptom på reumatologisk sjukdom" 23 %, "Symptom på generell smärta" 13 % och "SLE" 13 % (figur 1). Några diagnoskoder användes ett mindre antal gånger (figur 1) och 14 koder användes enbart en gång (ej redovisade).



Figur 1. Vanligaste diagnoskoderna för tollare med IMRD enligt journaldata.

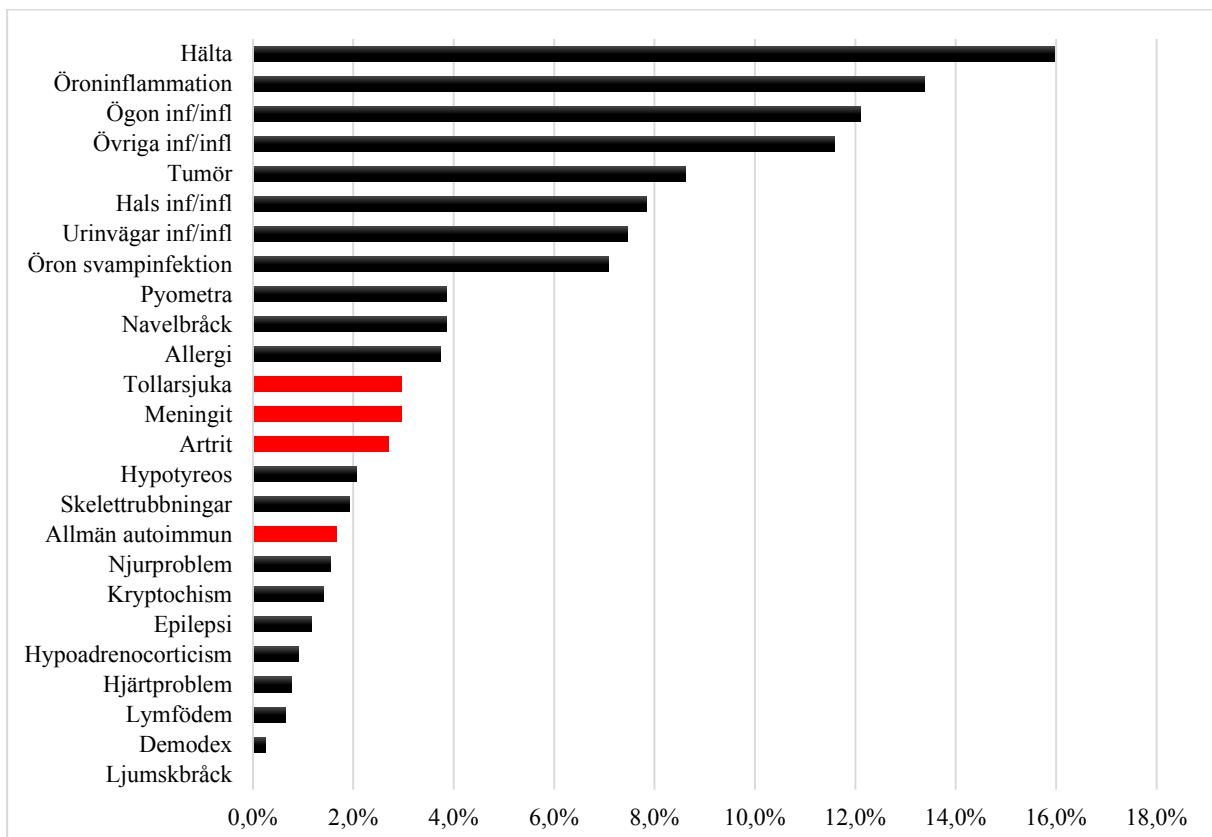
Vid SRMA (n=31) var den vanligaste diagnoskoden "Akut meningit", 48 % (n=15) av fallen. "Feber" och "Symptom på generell stelhet" var de diagnoser som förutom akut meningit användes mest, i 19 % respektive 10 % av fallen (figur 2). 11 diagnoskoder användes enbart en gång (ej redovisade).



Figur 2. Vanligaste diagnoskoderna för tollare med SRMA enligt journaldata.

Enkätundersökning

Enkätundersökningen omfattade 777 individer (bilaga 1), av dessa var 401 tikar och 376 hanar. 658 av hundarna levde då enkäten fylldes i. Flera svar kunde fyllas i för varje hund och det frågades om sjukdom under hela livstiden. De sjukdomar som var mest förekommande i undersökningen var hälsa och öroninflammation (figur 3) med 16,0 % respektive 13,4 % av alla som svarade på enkäten.



Figur 3. Förekomst av sjukdom hos tollare enligt enkätundersökning. De rödmarkerade staplarna representerar de diagnoser som kan förekomma vid tollarsjuka.

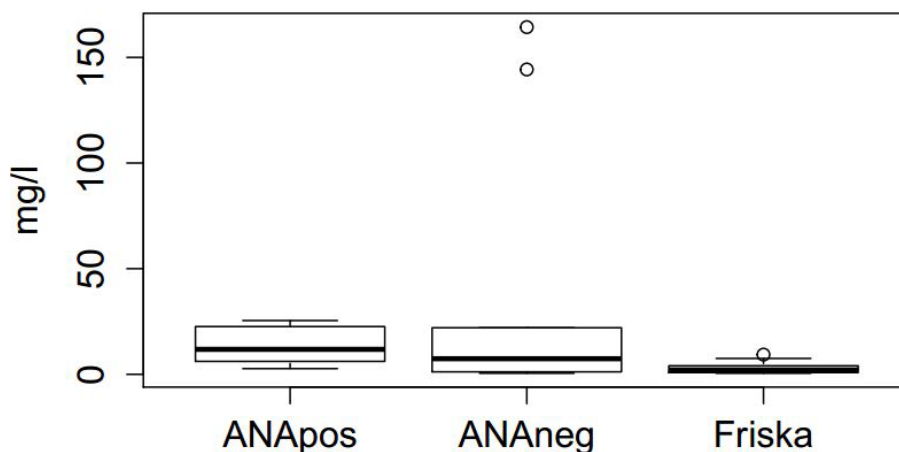
I enkätundersökningen frågades det även specifikt om sjukdomar som kan representera tollarsjuka, dessa kategorier är "Tollarsjuka" (syftar på IMRD och SRMA), "Meningit" (syftar på SRMA), "Artrit" samt "Allmän autoimmun". Flera av dessa kategorier kunde kryssas i för samma hund. 7,9 % av hundarna hade haft minst en av de sjukdomar som kan representera tollarsjuka.

Förekomsten av "Tollarsjuka" i undersökningen var 3,0 %, även för "Meningit" var förekomsten 3,0 % (figur 3). "Artrit" och "Allmän autoimmun" förekom hos 2,7 % respektive 1,7 % av hundarna.

CRP

Totalt analyserades 40 prover för CRP, 20 prover från sjuka tollare (uppdelade på två grupper, 10 ANA-positiva och 10 ANA-negativa) och 20 prover från friska. I efterhand exkluderades en hund från den ANA-positiva gruppen på grund av kraftig hemolys (se Material och Metoder) samt en hund från den friska gruppen på grund av slemmig avföring dagen efter provtagningen. Övriga hundar i den friska gruppen var vid uppföljande ägarkontakt friska minst 3-4 veckor efter provtagningen.

Analysresultat avseende CRP redovisas sålunda för 38 prover. Dessa prover låg inom intervallet 0,5–164,3 mg/l. Alla proverna analyserades med en hund-specifik immunoturbidometrisk metod, och i de fall analys svar understeg 30 mg/l analyserades prover också med ett högsensitivt CRP-test (hsCRP). Tre av proverna hade värden över 30 mg/l och mättes därför inte med hsCRP. Medianen för CRP i gruppen med ANA-positiva hundar (n=9) var 11,8 mg/l, spridningen låg mellan 2,7–25,45 mg/l (figur 5). Medianen för den ANA-negativa sjuka gruppen (n=10) var 7,9 mg/l med en spridning mellan 0,5–164,3 mg/l. Medianen för alla sjuka hundar (n=19) var 10,6 mg/l. I den friska kontrollgruppen var medianen 2,4 mg/l med en spridning mellan 0,5–9,33 mg/l. Beräkningar gjordes även med hunden med slemmig avföring inkluderad och detta påverkade inte huruvida resultaten var statistiskt signifikanta eller inte (resultatet inte redovisat).



Figur 5. CRP-värden hos tollare med konstaterad IMRD (ANApös), sannolik IMRD (ANAneg) och friska tollare (Friska).

Det var en statistiskt signifikant skillnad mellan den ANA-positiva gruppen och den friska kontrollgruppen ($p < 0,001$). Det var ingen statistisk signifikant skillnad i CRP-värde emellan ANA-negativa hundar och den friska kontrollgruppen ($p = 0,09$) eller mellan ANA-positiva hundar och ANA-

negativa hundar ($p=0,4$). Det fanns även en statistisk signifikant skillnad mellan alla sjuka hundar och den friska kontrollgruppen ($p=0,002$).

DISKUSSION

Diagnoskoder

De flesta diagnoskoder som har använts av veterinärerna är mycket generella. Vid IMRD var det särskilt framträdande, den vanligaste diagnoskoden var hälsa vilket kan ha många olika orsaker. Även diagnoskoder som generell smärta och smärta från flera ospecificerade leder är generella. Utifrån dessa diagnoser är det svårt att dra slutsatser om vilka tollare som har IMRD eller inte. Därför kan inte sådana koder användas för säker utvärdering vid undersökningar av till exempel försäkringsdata. De mer specifika diagnoskoder som skulle kunna representera IMRD används mer sällan, troligtvis i ett senare skede då veterinären är mer säker på sin diagnos. IMRD är ofta en svår diagnos att ställa. Om hundarna dessutom är ANA-negativa blir det ofta en uteslutningsdiagnos. Att diagnoskoderna är så pass ospecifica visar också på att det är en svår diagnos att ställa.

Vid den akuta formen av SRMA är de kliniska tecknen ofta tydliga och diagnosen meningit är vanligen lättare att ställa. För att säkerställa att det inte är en infektiös orsak till meningiten bör dock provtagning av cerebrospinalvätskan utföras. Vid SRMA svarar ofta hunden snabbt och bra på kortikosteroider. Akut meningit var den diagnoskod som användes allra mest av veterinärerna avseende tollare med SRMA. Det är därmed också den bästa tillgängliga diagnosen för att genom försäkringsdata studera förekomst av SRMA. Feber och symptom på generell stelhet som är de näst vanligaste diagnoskoderna är mer generella och blir därmed mer ospecifica.

Aktuell journalinformation kunde inte erhållas för alla hundar och diagnoskoderna kan därmed vara från ett tidigt besök då diagnosen ännu inte fastställts.

I studien av Bremer *et al* har man bland annat använt data från det här arbetet för att välja ut vilka diagnoskoder som ska användas i studien. Även i den studien uppmärksammades problematiken med de mer generella diagnoskoderna. I studien delades därför koderna in i 4 olika grupper med ”IMRD” och ”SRMA” respektive ”IMRD possibly” och ”SRMA possibly”. I possibly-grupperna fanns diagnoser med mer ospecifica koder även om man fortfarande gjort bedömningen att det fortfarande var sannolika diagnoser.

Enkätundersökning

I enkätundersökningen var hälsa den vanligaste åkomma som tollare drabbats av. I studien av Bremer *et al* var också hälsa den vanligaste diagnosen. Hälsa kan ha många olika orsaker t.ex. trauma, artros, immunmedierade sjukdomar eller olika utvecklingsrubbnings. I både studien av Bremer *et al* och i denna enkätundersökning framkommer att det hos tollare är många sjukdomar som är vanligare än tollarsjuka. I avelsarbete är det generellt sett viktigt att inte enbart fokusera på enskilda sjukdomar utan att se till helheten.

I enkätundersökningen var hundarna av olika ålder, enkäterna samlades in under lång tid och djurägarna fyllde i alla sjukdomar som hunden haft under livet fram till undersökningen. Därför kan inte dessa siffror användas som ett mått på hur många tollare som kommer insjukna eller på prevalensen i rasen, siffrorna är en uppskattad förekomst

Förekomsten av tollarsjuka i detta examensarbete var 3,0 %. I studien av Bremer *et al*. låg förekomsten mellan 0,35 - 3,3 %. Då de båda undersökningarna visar likartade siffror, är det troligt att den sanna sjukdomsförekomsten ligger där omkring. Fler studier skulle dock behövas för att utröna den exakta förekomsten av IMRD hos tollarna.

Avseende meningit låg sjukdomsförekomsten på 3,0 % i detta examensarbete. I Bremer *et als* studie låg förekomsten av SRMA mellan 1-1,2 % medan i studien av Anfinsen *et al* låg prevalensen på 2,5

% . I båda dessa studier bedömer man att förekomsten troligen är underskattad. Även när det gäller SRMA skulle fler studier vara önskvärda men en sammanlagd bedömning av informationen hittills talar för en förekomst av SRMA hos tollare mellan 1-3 %.

Dessa siffror kan också jämföras med förekomsten av misstänkt tollarsjuka som helhet i enkätundersökningen. 7,9 % av hundarna hade minst en av kategorierna meningit, artrit, tollarsjuka eller allmän autoimmunsjukdom. Både IMRD och SRMA ingår i denna siffra. Även om andra diagnoser än tollarsjuka kan dölja sig inom dessa kategorier visar det ändå att den sanna sjukdomsförekomsten kan vara högre än tidigare beräknat. Däremot är troligtvis siffran på 7,9 % överskattad då många andra diagnoser kan ingå.

Det är många svarande på enkätundersökningen, 777 st. Under 2014 fanns ca 3800 tollare registrerade hos Jordbruksverket (Jordbruksverket, 2015). Enkäten har kunnat besvaras från år 1999 och är fortfarande öppen, varför antalet svarande inte kan jämföras rakt av mot antalet hundar som fanns under ett visst år. Det är svårt att säga om resultaten avseende förekomst av tollarsjuka är sanna, över- eller underskattade. I enkätundersökningar kan de som har sjuka djur vara mer angelägna om att svara vilket kan ge ett falskt högt antal sjuka i undersökningen. Det finns också en risk att djurägare med sjuka djur inte vill svara och det kan finnas hundar utan säker diagnos, vilket kan ge falskt lågt antal sjuka djur i undersökningen. Vid en enkätundersökning är det också svårt att kontrollera hur djurägare tolkat frågorna. Det saknas också information om hur diagnoserna ställdes.

CRP

I denna studie analyserades CRP med två metoder, en hund-specifik immunoturbidimetrisk metod och ett högsensitivt CRP-test (hsCRP). Vid värden under 30 mg/l användes resultatet från hsCRP, vid värden över 30 mg/l användes resultaten från den kommersiella metoden.

Medianen för analyserat CRP hos de ANA-positiva hundarna var 11,8 mg/l vilket är en lindrig förhöjning jämfört med en frisk hund (Cerón *et al.*, 2005). Hos människa har man sett att just vid SLE är CRP höjningen lindrig-måttlig, en del artiklar visar att den aldrig överstiger 60 mg/l (Becker *et al.*, 1980). Normalvärde hos människa är under 10 mg/l. I den här studien detekterades inget värde över 25,5 mg/l i den ANA-positiva gruppen. Att alla värdena hos hundar med konstaterad IMRD ligger under 60 mg/l kan stödja att IMRD är en SLE-liknande sjukdom. Men det finns också relativt många låga värden och det är svårt att säga hur dessa ska tolkas. En tänkbar förklaring skulle kunna vara att de patienterna befinner sig i ett lindrigare och/eller mindre aktivt stadium av sjukdomen.

I den ANA-negativa gruppen kunde ingen signifikant skillnad påvisas mellan den friska kontrollgruppen och de sjuka, men det var en stor spridning i CRP-värdena, 0,5-164 mg/l. Eftersom de är ANA-negativa är det inte lika säkert att IMRD är orsaken till deras symptom som i den ANA-positiva gruppen. Den stora spridningen i den här gruppen skulle kunna förklaras med att alla inte har IMRD. Andra immunmedierade polyartriter kan ge liknande symptom och dessa polyartriter har rapporterats ge höga CRP-värden, såsom t.ex. idiopatisk polyartrit och reumatoid artrit (Foster *et al.*, 2014; Ohno *et al.*, 2006; van Leeuwen *et al.*, 1994). Låga CRP-värden har rapporterats vid t.ex. osteoartrit (Foster *et al.*, 2014). I vissa fallbeskrivningar hos människa har man visat att det kan förekomma SLE utan underliggande infektion och patienterna ändå har högt CRP (Nikiphorou & Pyne, 2009).

En signifikant skillnad kunde påvisas mellan de sjuka tollarna och kontrollgruppen. Det indikerar att det kan finnas potential för att CRP framöver skulle kunna användas kliniskt som hjälpmedel i diagnostiken av IMRD. Medianen hos de ANA-positiva hundarna låg på 11,6 mg/l och för alla sjuka hundar, både ANA-positiva och ANA-negativa, låg den på 10,6 mg/l. Detta är båda värden som kan

mätas med den kommersiella CRP-metoden (Hillström *et al.*, 2014). Ett lindrigt till måttligt höjt CRP värde skulle alltså enligt dessa resultat kunna stärka misstanke om en SLE-liknande sjukdom. Utökade studier med ett större antal individer behövs dock för att kunna utvärdera detta.

Enbart CRP räcker varken för att säkerställa eller utesluta diagnosen IMRD. Däremot finns det potential för att användas som hjälpmedel. Ett mycket högt eller lågt CRP skulle kunna tala emot IMRD. Inom ramen för examensarbetet finns dock ingen utvärdering av hur CRP varierar med kliniska symptom. Vid idiopatisk polyartrit hos hund har tidigare studier visat att CRP skulle kunna användas för att monitorera sjukdomen och behandlingen (Foster *et al.*, 2014; Ohno *et al.*, 2006). Det skulle vara av intresse att göra en studie där CRP-värdet kan följas genom sjukdomen och dess olika stadier samt även studera om CRP-värdet kan spegla behandlingsresultatet.

Tollarsjuka kan vara en svår diagnos att ställa vilket har visat sig både i enkätundersökningen och i undersökningen av diagnoskoder. En förhoppning är att CRP i framtiden skulle kunna bli ett hjälpmedel i denna diagnostik.

TACK

Jag skulle vilja tacka alla djurägare och hundar som har ställt upp i mitt arbete. Jag vill även tacka Tollarklubben för att jag har fått sammanställa deras enkäter. Ett stort tack vill jag även ge till Anna Hillström som har hjälpt mig med att analysera alla CRP-prover. Sist men inte minst vill jag också tacka mina handledare Helene Hansson-Hamlin och Hanna Bremer som har varit ett stort stöd och lagt ner många timmar på mitt arbete.

REFERENSER

- Anfinsen, K.P., Berendt, M., Liste, F.J.H., Haagenen, T.R., Indrebo, A., Lingaas, F., Stigen, O. & Alban, L. (2008). A retrospective epidemiological study of clinical signs and familial predisposition associated with aseptic meningitis in the Norwegian population of Nova Scotia duck tolling retrievers born 1994-2003. *Canadian Journal of Veterinary Research*, 72:350–355.
- Becker, G.J., Waldburger, M., Hughes, G.R. & Pepys, M.B. (1980). Value of serum C-reactive protein measurement in the investigation of fever in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 39:50–52.
- Bertouch, J.V., Roberts-Thompson, P.J., Feng, P.H. & Bradley, J. (1983). C-reactive protein and serological indices of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 42:655–658.
- Bremer, H.D., Vilson, Å., Bonnett, B.N. & Hansson-Hamlin, H. (in review). Disease patterns and incidence of immune-mediated disease in insured Swedish Nova Scotia Duck Tolling Retrievers.
- Burton, S., DeLay, J., Holmes, A., Sommerville, C., Eye, J., Shaw, D., Wack, O. & Hanna, P. (1997). Hypoadrenocorticism in young related Nova Scotia duck tolling retrievers. *The Canadian Veterinary Journal*, 38:231–234.
- Cerón, J.J., Eckersall, P.D. & Martínez-Subiela, S., (2005). Acute phase proteins in dogs and cats: current knowledge and future perspectives. *Veterinary Clinical Pathology*, 34:85–99.
- Ettinger, S. & Feldman, E. (2009). *Textbook of veterinary internal medicine* 7th ed., Saunders.
- Foster, J.D., Sample, S., Kohler, R., Watson, K., Muir, P. & Trepanier, L.A. (2014). Serum Biomarkers of Clinical and Cytologic Response in Dogs with Idiopathic Immune-Mediated Polyarthropathy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28:905–911.
- Gabay, C. & Kushner, I. (1999). Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses to Inflammation. *New England Journal of Medicine*, 340:448–454.
- Hansson-Hamlin, H. & Lilliehöök, I. (2009). A possible systemic rheumatic disorder in the Nova Scotia duck tolling retriever. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 51:16.
- Hansson-Hamlin, H., Lilliehöök, I. & Trowald-Wigh, G. (2006). Subgroups of canine antinuclear antibodies in relation to laboratory and clinical findings in immune-mediated disease. *Veterinary Clinical Pathology*, 35:397–404.
- Hansson-Hamlin, H. & Lilliehöök, I. (2013). Steroid-responsive meningitis-arteritis in Nova Scotia duck tolling retrievers. *Veterinary Record*, 173:527–527.
- Hillström, A., Hagman, R., Söder, J., Häggström, J., Ljungvall, I. & Kjelgaard-Hansen, M. (2015). Validation and application of a canine-specific automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation: Official Publication of the American Association of Veterinary Laboratory Diagnosticians, Inc*, 27:182–190.
- Hillström, A., Hagman, R., Tvedten, H. & Kjelgaard-Hansen, M. (2014). Validation of a commercially available automated canine-specific immunoturbidimetric method for measuring canine C-reactive protein. *Veterinary Clinical Pathology*, 43:235–243.
- Jasensky, A.K., Bondzio, A., Murugaiyan, J., Siebert, U., Roesler, U., Kohn, B. & Einspanier, R. (2014). Characterization of the native C-reactive protein (cCRP) and the corresponding liver mRNA in dogs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 452:462–467.

- Kjelgaard-Hansen, M., Jensen, A.L., Houser, G.A., Jessen, L.R. & Kristensen, A.T. (2006). Use of serum C-reactive protein as an early marker of inflammatory activity in canine type II immune-mediated polyarthritis: case report. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 48:9.
- Lewis, R.M., Schwartz, R. & Henry, W.B. (1965). Canine Systemic Lupus Erythematosus. *Blood*, 25:143–160.
- Morley, J.J. & Kushner, I. (1982). Serum C-Reactive Protein Levels in Disease*. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 389:406–418.
- Mäki, K. (2010). Population structure and genetic diversity of worldwide Nova Scotia Duck Tolling Retriever and Lancashire Heeler dog populations. *Journal of Animal Breeding and Genetics*, 127:318–326.
- Nakamura, M., Takahashi, M., Ohno, K., Koshino, A., Nakashima, K., Setoguchi, A., Fujino, Y. & Tsujimoto, H. (2008). C-Reactive Protein Concentration in Dogs with Various Diseases. *Journal of Veterinary Medical Science*, 70:127–131.
- Nikiphorou, E. & Pyne, D. (2009). Interpretation of C-reactive protein values in systemic lupus erythematosus. *Grand Rounds*, 9:18–19.
- Ohno, K., Yokoyama, Y., Nakashima, K., Setoguchi, K., Fujino, Y. & Tsujimoto, H. (2006). C-Reactive Protein Concentration in Canine Idiopathic Polyarthritis. *Journal of Veterinary Medical Science*, 68:1275–1279.
- Strang, A. & MacMillan, G. (1996). *The Nova Scotia Duck Tolling Retriever*, Alpine Publications.
- Svenska djursjukhusföreningen, 1993. *Diagnosregister för häst, hund och katt*, Taberg tryckeri.
- Svenska jordbruksverket, *Hundstatistik 2014*.
<http://www.jordbruksverket.se/download/18.174c24d814add5946049e7eb/1421152540806/Antal+%C3%A4gare+och+hundar+per+ras+2014.pdf> [2015-01-10].
- Tollarklubben, 2011. *Rasen-Artikel*. <http://www.tollarklubben.se/> [2014-12-05].
- Van Leeuwen, M.A., van der Heijde, D.M., van Rijswijk, M.H., Houtman, P.M., van Riel, P.M., van de Putte, L.B. & Limburg, P.C. (1994). Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *The Journal of Rheumatology*, 21:425–429.
- Wilbe, M., Jokinen, P., Hermanrud, C., Kennedy, L.J., Strandberg, E., Hansson-Hamlin, H., Lohi, H. & Andersson, G. (2009). MHC class II polymorphism is associated with a canine SLE-related disease complex. *Immunogenetics*, 61:557–564.
- Wilbe, M., Jokinen, P., Truvé, K., Seppala, E.H., Karlsson, E.K., Biagi, T., Hughes, A., Bannasch, D., Andersson, G., Hansson-Hamlin, H., Lohi, H. & Lindblad-Toh, K. (2010). Genome-wide association mapping identifies multiple loci for a canine SLE-related disease complex. *Nature Genetics*, 42:250–254.

Hälsoundersökning av Nova Scotia Duck Tolling Retriever i Sverige

Hundens stamtavlenamn: _____

Hundens reg.nummer: _____

Kön: _____

Ägare: _____

Tfn: _____

E-postadress: _____

Är hunden fortfarande i livet? Ja Nej

Om hunden inte längre är i livet, varför avlivades/avled den? _____

Om hunden inte längre är i livet, hoppa över nästa fråga och fortsätt med nästkommande.

Hur bedömer du din hunds allmäntillstånd?

Mycket gott

Gott

Medelgott

Dåligt

Är/var hunden kastrerad/steriliserad? Ja Nej

Saknar/savnade din hund någon av testiklarna från födseln? Ja Nej

Har/hade din hund navelbråck? Ja Nej

Har/hade din hund ljumskbråck? Ja Nej

Har din hund diagnostiserats av veterinär med någon av följande sjukdomar:

1. Meningit (hjärnhinneinflammation) Ja Nej

Om ja, hundens ålder vid insjuknandet: _____

Symptom: _____

Om ja, har spinalvätskeprov (vätska från ryggmärgskanalen) tagits? Ja Nej

Vilken behandling får/fick hunden? _____

2. Artrit (ledinflammation) Ja Nej

Om ja, hundens ålder vid insjuknandet: _____

Symptom: _____

Vilken behandling får/fick hunden?

3. "Tollarsjuka" Ja Nej

Om ja, hundens ålder vid insjuknandet: _____

Symptom: _____

Vilken behandling får/fick hunden? _____

4. "Allmän" autoimmun diagnos, exempelvis SLE Ja Nej

Om ja, vilka var symptomen? _____

–

Om ja, hundens ålder vid insjuknandet:

Vilken behandling får/fick hunden?

5. Hälta Ja Nej

Om ja, har hältan utretts av veterinär? Ja Nej

Orsak till hältan:

Om ja, hundens ålder vid insjuknandet:

Vilken behandling får/fick hunden?

Om ni svarat ja på någon av frågorna 1-5 samtycker ni i så fall till att någon av de inblandade i forskningsprojektet på SLU kontaktar er för eventuella kompletterande frågor?

Ja Nej

6. Lymfödem (fel/störning i/på lymfsystemet som innebär kraftigt svullna bakben) Ja Nej

Om ja, hundens ålder vid insjuknandet: _____

Vilken behandling får/fick hunden? _____

7. Allergi	Ja	Nej
Hundens ålder vid första symptom: _____		
Är hunden allergitestad?	Ja	Nej
Vad är/var hunden allergisk mot? _____		
Symptom: _____		
Vilken behandling får/fick hunden? _____		
8. Sköldkörtelrubbing (hypotyreos)	Ja	Nej
Om ja, hundens ålder vid insjuknandet: _____		
9. Addison (hormonrubbing p.g.a. störning i binjurefunktionen)	Ja	Nej
Om ja, hundens ålder vid insjuknandet: _____		
Symptom: _____		
Vilken behandling får/fick hunden? _____		
10. Livmoderinflammation (pyometra)	Ja	Nej
Om ja, hundens ålder vid insjuknandet: _____		
11. Andra infektioner / Inflammationer		
Hals/tonsiller:	Ja	Nej
Om ja, hur ofta? _____		
Öron: Inflammation	Ja	Nej
Om ja, hur ofta? _____		
Öron: Svampinfektion	Ja	Nej
Ögon:	Ja	Nej
Om ja, hur ofta? _____		
Urinvägar:	Ja	Nej
Om ja, hur ofta? _____		
Övrig infektion / inflammation:	Ja	Nej

Om ja, vilken/vilka och hur ofta? _____

12. Demodex (hårsäckskvalster) Ja Nej

Om ja, hundens ålder vid insjuknandet: _____

13. Hjärtproblem Ja Nej

Om ja, vad? _____

Om ja, hundens ålder vid insjuknandet: _____

14. Epilepsi Ja Nej

Om ja, hundens ålder vid insjuknandet: _____

15. Skelettrubbningar Ja Nej

Om ja, viken typ: _____

Om ja, hundens ålder vid insjuknandet: _____

16. Njurproblem Ja Nej

Om ja, vad? _____

Om ja, hundens ålder vid insjuknandet: _____

17. Tumör/cancer Ja Nej

Om ja, hundens ålder vid insjuknandet: _____

Om ja, vilken typ av tumör/cancer? _____

Om hunden har/har haft tumör, är/var den godartad eller elakartad? _____

Jag tillåter att uppgifterna i enkäten är officiella Ja Nej

Ev. övrigt att tillägga:

Vid eventuella frågor kontakta Yvonne Altemark tfn 031-562010 eller
E-post: avelsansvarig@tollarklubben.org

Tack för din medverkan!

Blanketten sändes till Avelsansvarig Svenska Tollarklubben:

Yvonne Altemark
Gamla Tumlehedsvägen 10
423 34 Torslanda



BILAGA 2

Frågeformulär för friska hundar inom Tollarprojektet

Ägarens namn:

Hundens fullständiga namn:

Registreringsnummer:

Födelsedatum:

Hane Tik Kastrerad

Anser du att din hund är frisk JA NEJ

Har din hund de senaste 3 månaderna varit sjuk JA NEJ

Om ja, vad har din hund varit sjuk i?

Har din hund de senaste 3 månaderna fått någon av dessa läkemedel:

När och hur mycket?

Kortison (ex. prednisolon) JA NEJ

NSAID (ex. metacam, rimadyl) JA NEJ

Antibiotika JA NEJ

Cyklosporin (ex. atopica) JA NEJ

Övriga läkemedel JA NEJ

Om ja, vilket då, hur mycket och när?

Får din hund några fodertillskott JA NEJ

Om ja, vilket?

När vaccinerades din hund senast och med vad?

Har din hund haft problem med hälta/rörelsestörning/stelhet? JA NEJ

Om ja, när då och hur visade det sig?

Har den fått någon medicin för detta? Vilken?

Har din hund haft/har den immunmedierad reumatisk sjukdom? JA NEJ

Om ja, när då och hur visade det sig?

Har din hund haft/har den meningit(hjärnhinneinflammation)? JA NEJ

Om ja, när då och hur visade det sig?

Har någon släkting konstaterad tollarsjuka, meningit eller reumatism?

JA NEJ

Om ja, hur när släkting?