



Allvarliga hälsorisker hos brakycefala raser

Forskning kring kortnosighet och hjärntumörer

Hälsoproblemen hos kortskalliga, plattnosade (brakycefala) hundar har fått stor uppmärksamhet senaste åren, främst för att många lider av andningsbesvär och värmekänslighet. Mindre känt är att flera av brakycefala raserna även är högriskraser för hjärntumören gliom. Nu har forskare vid bland annat Sveriges Lantbruksuniversitet identifierat en gen som bidrar till de brakycefala särdragen, liksom gener involverade i utvecklingen av gliom. Forskningen stöds av SKKs och Agria Djurförsäkrings forskningsfond för smådjur.

Gliom är en allvarlig form av hjärntumör som kan drabba alla hundar, men den förekommer oftare bland några av de brakycefala raserna än bland övriga. Högst risk har boxern. Även människor kan få gliom.

En hund med brakycefal huvudform har en kort platt nos och oftast underbett. Skallen är bred i förhållande till längden och ögonen är runda och sitter brett isär. Boxer, engelsk och fransk bulldogg, mops, bostonterrier och pekingese är raser som förknippas med de här utseendedragen, liksom bland annat shi-tzu, japanske chin, king charles spaniel och griffoner.

De brakycefala dragen ses som charmiga och särpräglade men utseendetypen är förknippad med omfattande hälsoproblem för hunden ifråga, i synnerhet om den avlas till sin extrem. Andningsbesvär, värmekänslighet, förlösningsproblem och ögonproblem ingår i problemkomplexet, som benämns ”det brakycefaliska syndromet”.

Samtliga brakycefala raser är omnämnda i de särskilda rasspecifika domaranvisningarna (SRD) och för några år sedan producerade SKK en dvd om andningssvårigheter, i syfte att öka kunskapen om problemet och ta fram en gemensam plattform för hur detta ska beskrivas och värderas av utställningsdomare.

Ett av de mindre kända hälsoproblemen som hänger ihop med brakycefali är förekomsten av en form av hjärntumör som kallas gliom. Gliom härrör ur hjärnans vanligaste celltyp, gliacellerna, och drabbar såväl hundar som människor. I båda fallen är sjukdomen mycket allvarlig. Hos hund leder gliom i princip alltid till döden inom några månader.

Svensk-amerikanskt forskningsprojekt

Några av de brakycefala raserna, boxer, engelsk bulldogg och bostonterrier, är mer utsatta för

denna fruktade sjukdom än andra raser. 2008 startade ett forskningsprojekt vid Sveriges Lantbruksuniversitet, SLU, inriktat både på gliom och på brakycefali. Ekonomiskt stöds projektet från svensk sida av bland andra SKKs och Agrias forskningsfond för smådjur, och internationellt av EU-projektet EMBRACE.

– Syftet med vår forskning har varit att identifiera genetiska riskfaktorer för båda problemkomplexen, och i förlängningen förstås att bidra till sundare, friskare hundar, berättar Katarina Truvé, bioinformatiker och en av dem som jobbat mest med projektet.

– Ytterligare ett mål är att bidra till ökad förståelse för den mänskliga varianten av gliom. Hunden är ju som bekant ett utmärkt modelldjur för genetiska studier av sjukdomar som även drabbar människor.

Gen för brakycefali funnen

Det första delmålet i forskningen var att identifiera områden i arvmassan som kunde kopplas till brakycefali. Forskarna jämförde hela arvmassan hos 21 brakycefala hundar av nio olika raser, bland annat boxer, engelsk bulldogg, shih tzu och affenpinscher, och jämförde denna med arvmassan hos 30 icke-brakycefala hundar av olika raser.

Studien visade på ett mycket starkt samband mellan brakycefali och ett område på kromosom 1. I nästa steg detaljstuderade Katarina och hennes forskarkollegor 3,5 miljoner baspar (”bokstäver” i det genetiska alfabetet) på kromosom 1 hos tre brakycefala och tre icke-brakycefala hundar, i syfte att hitta mutationen och dess exakta placering. Resultatet publicerades i Katarinas avhandling ”Bioinformatics Mining for Disease Causing Mutations”.

Sekvenseringen identifierade en mutation på en gen som heter SMOC2, men exakt vad mutationen gör är ännu inte känt.

Åke Hedhammar, veterinärprofessor vid SLU och dessutom vetenskaplig rådgivare åt SKK-organisationen, betonar att variationen



Katarina Truvé är bioinformatiker och disputerade hösten 2012 med en avhandling om bioinformatiska metoder för att identifiera sjukdomsframkallande mutationer hos hund. På bilden syns Katarina tillsammans med en fransk bulldogg, en ras som är släkt med den gamla bulldoggen och därmed löper högre risk att få gliom än genomsnittshunden.

vad gäller huvudets inre och yttre anatomi hos de brakycefala hundarna är mycket stor – från individer med mycket kort nos till sådana med relativt normal noslängd. Förutom den korta nosen förekommer dessutom andra anatomiska defekter som knipta näsborrar och missbildningar i gom, svalg, strupe och bronker, vilka hindrar luftflödet och påverkar temperaturregleringen.

– Det kan mycket väl vara så att det finns en gen för kortskaallighet i sig och sedan flera gener som styr graden av kortskaallighet, säger Åke Hedhammar. Näsborrarnas utseende och gommens struktur med mera styrs givetvis också av gener. Det tycks som att dessa förändringar hör ihop med kortskaalligheten, men om och på vilket sätt de olika generna samverkar är inte klart.

Boxer störst risk för gliom

Hjärntumören gliom ett av de mindre uppmärksammade hälsoproblemen hos kortskaalliga raser. Sjukdomen kan drabba alla hundar men förekommer klart oftare bland några av de brakycefala raserna än bland övriga. Värst utsatt är boxer, som enligt en amerikansk studie har mer än 20 gånger högre risk för gliom än genomsnittshunden.

Andra brakycefala raser, mops och pekingese till exempel, är inga ”gliomraser”, utan drabbas av sjukdomen i lika stor eller liten utsträckning som icke-brakycefala raser.

Att gliom är överrepresenterade i vissa raser tyder på att sjukdomen har ärftlig bakgrund. Gliomforskningen inleddes en helgenomstudie

Att bedöma hundars ANDNING

"Alla hundar ska kunna andas obesvärat även under rörelse" (ur SRD)

Att bedöma hundars andning har tagits fram av Svenska Kennelklubben som ett led i arbetet med att förbättra rasbundna hälsa. Filmen belyser bakgrunden till störningar i hundars andning och temperaturreglering och tar upp de tecken till överkallig andning som en utställningsdomare kan se. Särskilt vid tillfälle av de brakycefala (kortskaalliga) hundernas besvär.

Filmen sammanfattar hur besvären bör påverka kvalitets- och hälsobedömningen, men den ger ingen manual för prissättning av hundraser som följande av domarens hälsa.

Att bedöma hundars andning utgår ett komplement till de särskilda rasspecifika domaranvisningarna SRD. SRD syftar till att öka domarens medvetenhet om sådana externa överdrifter av hundars rasstyrt som hälsa och hälsa. SRD fokuserar på olika risksområden hos ett antal raser och hundars andningsförmåga är det senaste att bedöma.

KONTAKT
Avdelningen för avel och hälsa
SRD-kommittén
E-post: karin.drotz@skk.se
Telefon: 08-795 33 07

SVENSKA KENNELKLUBBEN
HUNDARNA I SVENSKA HÄLSO- OCH VÄLFARDEN

Samtliga brakycefala raser är omnämnda i de särskilda rasspecifika domaranvisningarna (SRD) och för några år sedan producerade SKK en dvd om andningssvårigheter, i syfte att öka kunskapen om problemet och ta fram en gemensam plattform för hur detta ska beskrivas och värderas av utställningsdomare.



En gammal bulldogg, målad 1790 av den engelske konstnären Philip Reynolds. Hundarna användes till tjurkamper i England fram till 1835, då "sporten" förbjöds av djurskyddsskäl.



Boxer, bostonterrier, engelsk och fransk bulldogg samt staffordshire bullterrier har en gemensam bakgrund i gamla tiders bulldogg. Från den har de ärvt riskgenerna för hjärntumören gliom.



Bostonterrier har fem gånger förhöjd risk att få gliom jämfört med genomsnittshunden, enligt en amerikansk studie. Statistik över förekomsten av gliom hos svenska hundar är inte tillgänglig.



Zebrafisken används ofta som modelldjur vid genetiska studier. Just nu undersöker forskare vid SLU hur zebrafisken påverkas av mutationerna för gliom och brakycefali.

av 39 gliomsjuka hundar och 142 friska kontroller. Ungefär hälften av de sjuka var plattnosade, men även labrador, rhodesian ridgback, australian shepherd och west highland high terrier fanns bland gliomfallen. De friska kontrollerna kom från 20 olika raser.

Denna gång fann forskarna ett starkt samband på kromosom 26. Nästa steg innebar återigen sekvensering, alltså att exakt fastställa varje enskild bokstav i det genetiska alfabetet.

Resultaten visade att mellan de friska och de sjuka hundarna. Två av dem ligger i gener som är involverade i bildandet av olika typer av hjärnceller. En tredje intressant förändring ligger i en gen som man vet är aktiverad i många andra cancertyper. Ännu vet man dock inte exakt hur de här mutationerna påverkar kroppens funktioner.

Miljöfaktorer kan spela in

Hur vanliga de funna gliomgenerna är hos de brakycefala raserna och vilken risk det innebär att ha dem är ännu inte klarlagt. Troligen är det en kombination av miljöfaktorer och gener som utlöser gliom.

Påverkan från kemikalier, kosten, rökning och strålning från mobiltelefoner har till exempel föreslagits som riskfaktorer för gliom hos människor. Eftersom hundar lever i samma miljö som vi skulle dessa i princip även kunna ha betydelse för hundens gliomuppkomst, men inget av detta är studerat.

– En tidig tanke i arbetet var att skullformen hos de brakycefala raserna i sig skulle kunna utgöra en riskfaktor för gliom, berättar Katarina. Mot detta talar dock att många kortskalliga raser, mopsen till exempel, inte får gliom oftare än raser med andra huvudformer.

Ett arv från 1800-talets kamphund

Men hur var det nu med det genetiska sambandet mellan kortnosighet och gliom? Varför löper vissa brakycefala raser högre risk att utveckla gliom än andra?

Sedan länge är det känt att boxer, bostonterrier och engelsk bulldogg, liksom fransk bulldogg och staffordshire bullterrier, härstammar från en och samma hundtyp – den gamla bulldoggen, en hundtyp som användes för tjurkamper i England fram till dessa förbjöds 1835. Någon gång kring denna tid paradades föregångaren till dagens mops in i den gamla bulldoggen i syfte att göra huvudet mer extremt. Mopsen är som bekant också synnerligen kortnosad men har en helt annan historisk bakgrund – som sällskapshund i Kina

långt tillbaka i tiden.

De genetiska studierna visade att gliomgenerna var ett arv från gamla bulldoggen. Gliomgenerna måste oavsiktligt ha "hängt med" när man avlade på vissa av tjurkampshundarnas egenskaper.

– Eftersom selektionen på bulldoggens egenskaper var hård spred sig de oönskade generna snabbt i populationen. Mopsen däremot, som inte är släkt med gamla bulldoggen, kom in i bilden senare och är därför är inte drabbad av de genetiska riskfaktorerna för gliom.

– Att skadliga mutationer "lifter" med hårt selekterade gener är en mycket vanlig orsak till rassistiska sjukdomar, sammanfattar Åke Hedhammar. Vad som döljer sig i arvmassan märker vi ofta först när det redan är "för sent". Därför ska vi välja avelsdjur med hänsyn till bred genetisk variation!

Avel för längre nos avgörande

Vid SLU undersöker man just nu konkret vad som händer i kroppen hos en individ som bär på de muterade brakycefali- och gliomgenerna. Forskningen utförs på en annan djurart



Brakycefala hundtyper har länge varit populära som sällskapshundar. En teori är att det plattnosade ansiktet ger ett människoliknande utseende. Brittiska premiärministern Winston Churchill till exempel avbildades ofta som bulldogg – både för hans bulldogglika stridslystnads, som, får man förmoda, för den yttre likhetens skull. Självägde han dock en pudel. Foto: United Kingdom Government.

som allt oftare används som modelldjur för mänskliga sjukdomar – zebrafisken. Dna:t i zebrafiskäggs manipuleras och sedan studerar man hur fisken påverkas av de genetiska förändringarna, berättar Erik Bongcam-Rudloff, docent vid institutionen för husdjursgenetik vid SLU, som håller i studierna.

I förlängningen är förhoppningen att kunna hjälpa både människor och hundar till bättre hälsa och friskare liv. Målet är bland annat att utveckla bättre diagnosmetoder. Man hoppas också att kunskap om de inblandade generna kan bidra till bättre behandlingar av drabbade individer.

Hos hund hoppas forskarna på sikt kunna bidra till metoder för avla bort gliom helt.

Det viktigaste för att förbättra de brakycefala hundarnas hälsa på såväl kort som lång sikt är givetvis att aveln inriktas på de mer mindre extrema individerna, betonar Åke Hedhammar. I den omarbetade version av de särskilda rasspecifika domaranvisningarna (SRD) som sjösätts i sommar poängteras att brakycefaligener är defektgener och att de oavsett ras utgör en hälsorisk.

– Om vi ska ha särpräglade hundraser måste vi ha dem lagom särpräglade, understryker Åke Hedhammar. Det innebär inte bara att vi plockar bort de allra mest extrema ur aveln utan även att vi förskjuter medelvärdet på noslängden.

– Man avlar aldrig bara för den enskilda individen utan för den framtida populationen.



Vetenskapliga publikationer inom brakycefali/gliomprojektet:

Localization of canine brachycephaly using an across breed mapping approach. Bannasch D, Young A, Myers J, Truvé K, Dickinson P, Gregg J, Davis R, Bongcam-Rudloff E, Webster M T, Lindblad-Toh K, Pedersen N (2010). PlosOne 5(3).

Identification of a glioma susceptibility locus in the wake of selective dog breeding for brachycephaly. Truvé K, Dickinson P, York D, Rosengren Pielberg G, Persloski M, Murén E, Fuxelius HH, Andersson G, Hedhammar Å, Bongcam-Rudloff E, Lindblad-Toh K, Bannasch D (Manuskript). I: "Bioinformatics Mining for Disease Causing Mutations", doktorsavhandling av Katarina Truvé, SLU, 2012

Riskgenerna för gliom har oavsiktligt följt med när man under gångna sekler avlade på den gamla bulldoggen i tjurkampssyfte. Vilka egenskaper bulldoggen selekterades för vet man inte.

FAKTARUTA BRAKYCEFALI



På 1800-talet avlades mopsen in i den gamla bulldoggen, troligen för att ge hundarna ett mer plattnosat utseende. Mopsen är inte släkt med den gamla bulldoggen och löper heller ingen förhöjd risk att utveckla gliom.

Detta är brakycefali

Brakycefali betecknar en huvudform som är vanlig hos ett flertal hundraser. Termen kommer från grekiskans *brachus* ”kort” och *cefali* ”skalle”. Brakycefala hundar utmärks av kort platt nos och en skalle som är bred i förhållande till längden. Ögonen är runda och sitter brett i sär. Hundar med denna huvudform har dessutom ofta underbett.

Den platta nosen, det mest utmärkande draget hos den brakycefala hundtypen, åtföljs ofta av missbildningar i luftvägarna. Till dessa hör knipta näsborrar, förlängd förtjockad gom och underutvecklade eller kollapsande väggar i svalg, strupe och bronker. Variationen i de anatomiska dragen är dock stor såväl mellan de brakycefala hundraserna som mellan individerna.

Många brakycefala hundar lider av olika hälsoproblem, som tillsammans benämns ”det brakycefaliska syndromet”. Andningssvårigheter är utbredda, i synnerhet vid hög omgivningstemperatur och ökad fysisk aktivitet. De yttrar sig som attacker av andnöd och ansträngd, rosslande, snarkande andning och kan i värsta fall leda till medvetandeförlust och död. SKK har tagit fram en dvd om andningssvårigheter för att öka kunskapen om andningsbesvär och skapa en gemensam bas för hur dessa ska beskrivas och värderas av domare på hundutställning.

Ett annat vanligt hälsoproblem hos de brakycefala hundarna är försämrade reglering av kroppstemperaturen. Orsaken är det förkortade nospartiet. Hundar reglerar sin kroppstemperatur i stor utsträckning genom att luften de andas in passerar en veckad

slemhinneyta i nosens främre del. Normalt sett är denna slemhinna lika stor som hundens kroppsyta, men hos kortnosade hundar är den kraftigt förminskad, vilket påverkar förmågan till temperaturreglering.

Förlossningssvårigheter och ögonproblem är andra hälsoproblem som förekommer hos brakycefala hundar.

I de särskilda rasspecifika domaranvisningarna, SRD, finns ett flertal raser omnämnda bland annat på grund av sina andningssvårigheter: bostonterrier, boxer, bullmastiff, cavalier king charles spaniel, dogue de bordeaux, engelsk bulldogg, fransk bulldogg, griffon belge, griffon bruxellois, japanese chin, king charles spaniel, mops, pekingese, petit brabançon och shih tzu. Målet med SRD, som varit i bruk sedan 2010, är att öka exteriördomares medvetenhet om hälsoriskerna med exteriöra överdrifter.

Källa: ”Det brakycefaliska syndromet”, manuskript av Göran Bodegård, MD och allrounddomare, och Åke Hedhammar, professor, SLU. Manuskriptet finns att läsa i sin helhet på SKKs hemsida.

FAKTARUTA GLIOM



Cecilia Rohdin är veterinär med neurologi som specialitet. Hon möter tioalet fall av hjärntumörer varje år, men säger att mörkertalet troligen är stort.

Magnetkamerabild av ett gliom i höger frontallob hos en boxer. Tumören mätte 2x2x1,5 cm. Foto: Albano Djursjukhus.

Hjärntumören gliom

Gliom är en form av hjärntumör som har sitt ursprung hjärnans vanligaste celltyp, gliacellerna.

Gliom kan drabba alla hundraser, men vissa brakycefala raser är mer utsatta än andra.

Symptom: Gliom debuterar vanligen efter fem-sex års ålder och drabbar tikar och hanar i lika stor utsträckning. Symptomen kan komma smygande eller plötsligt och ser olika ut beroende på i vilken del av hjärnan tumören sitter. Första tecknet är ofta kramper, som kommer enskilt eller i kluster med många anfall på en gång. Kramperna kan göra att sjukdomen misstas för epilepsi.

Andra vanliga symptom omfattar beteendeförändringar, minskad aktivitet, trötthet, förvirring, cirkelgång, ostadighet och påverkat medvetande. Hunden kan till exempel tappa intresse för saker som den gjort tidigare, verka dement och glömsk, tvångsvandra eller ställa sig i hörn. Symptomens otydliga karaktär gör att de kan tas för åldersförändringar eller för andra sjukdomar.

Diagnos: Skiktröntgen (datortomografi) eller magnetkameraundersökning kan påvisa en hjärntumör, men för en säker diagnos av tumörtyp krävs biopsi (vävnadsprov), något som inte görs på levande hundar i Sverige. Avancerad bilddiagnostik är dessutom kostsam och

tillgängligheten är begränsad. Ofta stannar ”diagnosen” därför vid en misstanke om hjärntumör/gliom och hunden behandlas utifrån det. En säker diagnos går först att ställa om hunden obduceras efter döden.

Behandling: Gliom kan vara mer eller mindre snabbväxande, men ger sällan upphov till metastaser (dottertumörer i andra delar av kroppen). Behandlingen på hund är i regel palliativ, det vill säga inriktad på att lindra symptom, inte på att bota. Epilepsimediciner minskar risken för kramper. Kortison minskar den svullnad i hjärnan som tumören skapar och kan på så sätt lindra symptom. Utomlands används såväl kirurgi, cellgifter och strålning mot hjärntumörer på hund, men detta görs ännu inte annat än i undantagsfall i Sverige.

Prognos: Prognosen vid gliom är dålig. Eftersom sjukdomen inte kan botas leder den i regel till döden – i praktiken till hunden avlivas. Vissa hundar med gliom kan dock leva ett bra liv utan besvärande symptom under ett antal månader efter diagnos.

Fakta: Leg vet Cecilia Rohdin, neurovet.se, 1177.se, nationalencyklopedin.se

Boxertiken Chinook fick diagnosen hjärntumör när hon var fem år. Sjukdomen debuterade i form av krampliknande anfall. Med hjälp av epilepsimedicin och kortisonbehandling levde Chinook runt ett halvt år till och mådde bra ända till sista dagen. Obduktionen visade att Chinook hade haft ett gliom i höger frontallob. Här syns Chinook omgiven av sin familj Linnéa, Marie och Lasse Palmgren. Till vänster veterinären Cecilia Rohdin, som behandlade Chinook under sjukdomstiden. Mer om Chinook och hennes historia publiceras i samband med den kortare artikeln om brakycefali/gliomforsknings-projektet i Hundsport senare i år.

