



Inflammatoriskt tillstånd hos dräktiga tikar

Hur kommer det sig att dräktiga tikar uppvisar ett inflammatoriskt tillstånd som närmast liknar det hos sjuka hundar? Vilka av immunförsvarets parametrar förändras under dräktigheten, och på vilket sätt? Docent Bodil Ström Holst och henne team har under tio år arbetat med att samla och analysera information för att öka kunskapen om inflammatoriska och hormonella förändringar hos den dräktiga tiken. Projektet är finansierat genom medel från Agria och Svenska Kennelklubben Forskningsfond.

Bodil Ström Holst är chef för avdelningen för reproduktion vid institutionen för kliniska vetenskaper på Sveriges lantbruksuniversitet i Uppsala och europeisk specialist i reproduktion hos djur. En viktig del av hennes arbete är forskning, där reproduktionsdiagnostik är ett ämne hon ägnar mycket tid.

– Jag har arbetat en hel del med hanhundars reproduktion men ville titta närmare på hur tikar fungerar. Vad som intresserar mig är framför allt vad som händer i tiken vid dräktighet.

Studien, som ingår i ett större projekt med arbetsnamnet BITCH, fokuserar på dräktiga och icke-dräktiga tikar under samma period i löpcykeln. I tio år har projektet pågått. Det har baserats på ca 20 privatägda tikar. Tolv av dem var dräktiga och åtta stycken icke-dräktiga tikar

utgjorde en kontrollgrupp. Tikarna var av olika raser och befann sig i åldersspannet tre till fem år. Studien innebar att hundägarna fick komma med sina tikar för blodprovstagning vid upprepade tillfällen, från tidpunkten för optimal parning till sex veckor in i dräktigheten.

– Det är fantastiskt hur hundägarna har ställt upp, säger agronomie doktor Malin Hagberg Gustavsson som ingått i teamet som utfört studien. Tjugo hundar är ett begränsat antal, men tikarna har karakteriserats nog avseende både tidpunkt i löpningscykeln och hälsostatus på ett sätt som inte gjorts tidigare. Vi har också analyserat de uppgifter vi samlat med avancerad metodik, vilket gett oss värdefull ny information. När det handlar om forskning utgår man från idéer och tankar, men för att komma

vidare måste man ha verktyg. När man har dem öppnar det för ytterligare kunskap. En del av projektet handlar om att ta fram diagnostiska markörer, och det går hand i hand med arbetet med att få mer kunskap om tillståndet ifråga, i det här fallet dräktighet.

Tillvägagångssätt

När tikarna hade börjat löpa togs progesteronprov för att fastställa optimal parningsdag, och för att säkerställa att både tikarna som parades och kontrolltikarna undersöktes vid samma tidpunkter i löpningscykeln. Till en början återkom hundarna varje vecka för provtagning, sedan varannan vecka fram till sex veckor av dräktigheten förflutit. Därefter avbröts provtagningen eftersom studiens huvudmål var

Whippettik som gått 5 veckor och 2 dagar av sina 9 veckors dräktighet.

att undersöka de förändringar som gick att se i tidig dräktighet, och för att undvika transporter av tikarna sent i dräktigheten. Provtogs med samma noggrannhet från de tikar som inte var dräktiga som från de dräktiga tikarna. I samband med provtagningen gjordes omgående den första analysen där teamet undersökte de vita blodkropparnas antal och sort genom att studera cellernas så kallade ytmarkörer. Det ger ett mått på hur aktiverade cellerna, och därmed också immunförsvaret, är. Dessa analyser gjordes i en flödescytometer vilken ger möjlighet att mäta små förändringar hos många celler samtidigt.

Ökad aktivitet i immunförsvaret

– Dräktighet är spännande, säger Bodil. Tiken har något i kroppen, foster, som till hälften har ett annat genetiskt ursprung och inte hör till henne själv. Våra kroppar fungerar så att de vill stöta bort det som är främmande. Hos människor har man sett att graviditet ger en allmän aktivering av immunförsvaret och vi ville veta om det fungerar likadant på hund.

Dräktiga hundar har förhöjda progesteronkoncentrationer under hela dräktigheten. Speciellt för hundar är att icke-dräktiga tikar också har förhöjda progesteronkoncentrationer, under lika lång tid efter löpning som de dräktiga. Forskarna sökte därför efter andra förändringar i hormon- eller proteinnivåer, eller i immunförsvarets aktivitet, som skulle kunna karakterisera dräktighet. Immunförsvaret är intressant, eftersom det måste vara så aktivt att tiken och fostren förblir friska, samtidigt som det inte får vara så aktivt att det stöter bort fostren. Det är en balansgång.

– Vi såg att de dräktiga tikarna fick ett allmänt, ospecifikt förhöjt immunförsvaret, berättar Bodil. Det var ett alltså ett immunförsvaret som inte var riktat mot något speciellt utan generellt mer aktivt. Tidigare har vi studerat hur immunförsvaret påverkats hos icke-dräktiga tikar under samma fas i löpcykeln och då sett att det förhöjda progesteronvärdet snarare lett till ett mindre aktivt immunförsvaret. Det kan vara en anledning till att det under den här perioden förekommer ett ökat antal livmoderinflammationer (pyometra). Hos de dräktiga tikarna gav inte den höga progesteronnivån samma svacka hos immunförsvaret.

Forskarna kunde se att akutfasproteinerna fibrinogen och CRP ökade under dräktighet och nådde höga koncentrationer. Det är samma proteiner som ökar vid inflammationer och används som inflammationsindikatorer. Det kan därför vara svårt att fastställa om höga nivåer av akutfasprotein beror på dräktighet eller på inflammation orsakad av skada eller sjukdom. I studien hade forskarna möjlighet att bestämma exakt var i dräktigheten tiken befann sig när värdena mättes och på så vis få en tydligare bild av hur akutfasproteinerna förändras under dräktighet. I tikens anpassning till dräktighet kan höjningen av akutfasproteinerna möjligen

vara en kompensation för att andra delar av immunförsvaret sänks för att inte stöta bort fostren. Ökningen av akutfasproteiner sågs bara hos de dräktiga tikarna.

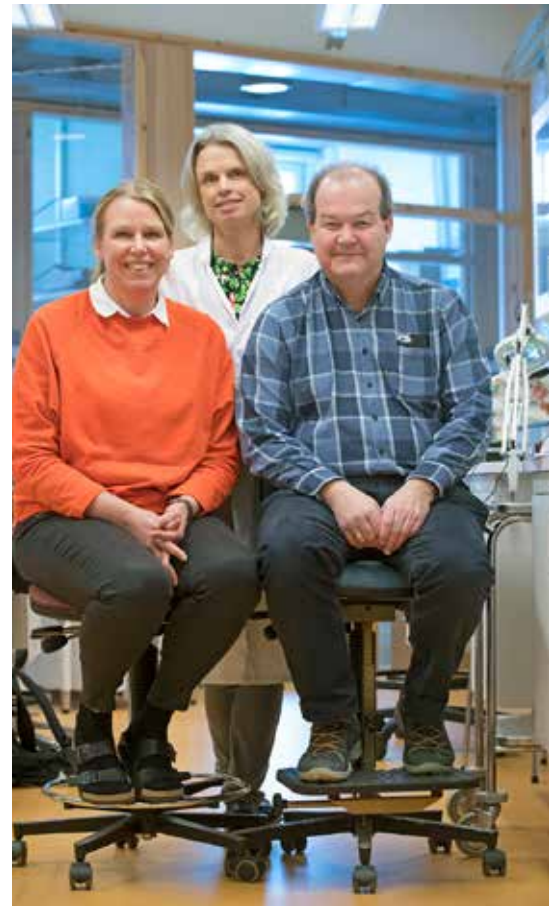
– Vi kunde se vissa mönster, säger Malin. Utöver de ökade akutfasproteinerna blev de vita blodkropparna, framför allt neutrofiler och monocytter, fler och mer aktiva med en topp efter cirka tre veckors dräktighet. Vi tror att implantationen (när embryot fäster i livmoder-väggen) är en orsak till de förändringarna i immunförsvaret, men en aktivering och ökning av akutfasproteinerna och vissa av de vita blodkropparna ses även tidigare, redan vid en veckas dräktighet.

Samtidigt studerades proteinet IGF-1, en tillväxtfaktor som även har betydelse för t ex diabetes. De undersökta hundarna var för få för att några säkra slutsatser skulle kunna dras, men också för IGF-1 skönjdes en förhöjning.

– Det här ska inte förväxlas med diabetes hos tikar i samband med dräktighet, även om IGF-1 är associerat med insulinresistens, säger Bodil. Den form av diabetes som tikar kan få i samband med den här fasen i löpcykeln är oftast progesteronberoende, utan koppling till de inflammatoriska tillstånd vi har fokuserat på. Dessa tikar kan bli hjälpta av till exempel kastration.

Inte sjuka!

Den dräktiga tikens förhöjda akutfasproteiner och ökade förekomst av vita blodkroppar indikerar ett inflammatoriskt tillstånd. Det betyder inte att en dräktig tik är sjuk. Det är bra att känna till, eftersom det annars kan leda till onödig sjukdomsbehandling av ett tillstånd som är helt normalt. Det är därför angeläget att kommunicera att tiken är dräktig vid ett veterinärbesök. Inte heller innebär tillståndet att tiken är mer känslig för infektioner än



Malin Hagberg Gustavsson, Bodil Ström Holst och Anders Johannisson, expert på flödescytometri, är tre av de forskare som arbetat med studien "Inflammatory changes during canine pregnancy".



Docent Bodil Ström Holst, europeisk specialist i reproduktion hos djur, här vid den flödescytometer som används för att studera cellers aktivitetsgrad.

annars, även om försiktighet ifråga om sjukdomsexponering alltid ska iakttas ifråga om dräktiga tikar.

– Det är viktigt att ta reda på vad som är normalt för en dräktig tik, säger Bodil. Bland annat för att se till att de inte feldiagnostiseras, men också för att kunna slå fast när något är avvikande.

Immunförsvarets anpassning är helt enkelt en förutsättning för att tiken ska kunna behålla fostren och att både de och mamman ska hålla sig friska. Det går inte att vara dräktig om inte immunförsvaret regleras. Det är en verklig biologisk utmaning. Samtidigt kan ju en dräktig tik bli sjuk och behöva behandlas, så en helhetsbedömning av klinisk bild och blodprovresultat är viktig. De inflammatoriska nivåer en dräktig tik har är inte farliga. Det förefaller finnas ett visst utrymme för skillnader inom normalspektrat men forskarnas studie är för begränsad för att visa exakt inom vilka nivåer det rör sig. Man vet inte om antalet valpar, tikens storlek etc påverkar. Inte heller har man undersökt när det inflammatoriska tillståndet upphör, om det sker vid förlossningen eller om immunförsvaret är påverkat under hela digivningen.

– I studien såg vi att de förändringar som skedde i tikens immunförsvaret var förhållandevis kraftiga och att de vita blodkropparna aktiverades tidigt, säger Bodil. Nu vet vi mer om vad som är normalt hos dräktiga tikar och vi har kunskap som kan leda forskningen om dräktighet ännu ett steg vidare. Ett intressant område som ett av våra forskarlag arbetar med är att hitta metoder för att säkerställa dräktighet i ett tidigare skede än vad som kan göras idag.

REFERENS: Bodil S. Holst, Malin H. Gustavsson, Anders Johansson, Anna Hillström, Emma Strage, Ulf Olsson, Eva Axné, Inger Lilliehöök. (2019) Inflammatory changes during canine pregnancy. *Theriogenology*, 125; 285-292.



PON – polski owczerek nizinny – Ch Ambergini's Ice Queen "Ice", ägare Carola Lindekrans, ingick i forskningsprojektet. Foto Tina Salmonsson.



Berner sennenhunden Ch Lovahagens Elli Enchanted, ägare Gunilla Odenfelt, var också en av de tikar som ingick i projektet. Foto Lina Martinsson.

– Det är fantastiskt hur hundägarna har ställt upp, säger agronomie doktor Malin Hagberg Gustavsson som ingått i teamet som utfört studien. Tjugo hundar är ett begränsat antal, men tikarna har karakteriserats noga avseende både tidpunkt i löpningscykeln och hälsostatus på ett sätt som inte gjorts tidigare. Vi har också analyserat de uppgifter vi samlat med avancerad metodik, vilket gett oss värdefull ny information. När det handlar om forskning utgår man från idéer och tankar, men för att komma vidare måste man ha verktyg. När man har dem öppnar det för ytterligare kunskap. En del av projektet handlar om att ta fram diagnostiska markörer, och det går hand i hand med arbetet med att få mer kunskap om tillståndet ifråga, i det här fallet dräktighet.