



Norges miljø- og biovitenskapelige universitet
NMBU Veterinærhøgskolen
Institutt for Sports- og Familiedyrmedisin
Seksjon for smådyrsykdommer

Fordypningsoppgave 2022

Differensiering i smådyr

Litteraturstudie; videokapselendoskopi som mulig diagnostisk verktøy for påvisning av subklinisk intestinal lymfangiektasi hos Norsk Lundehund

Review;
video capsule endoscopy as a possible diagnostic tool
for detection of subclinical intestinal lymphangiectasia in
the Norwegian Lundehund

Dominyka Fedorenkova, Melanie Hasse
Kull 2016

Veileder Ellen Skancke

Innholdsfortegnelse

Sammendrag	1
Definisjoner og forkortelser	2
Innledning	3
3.1. Norsk lundehund	3
3.2. Krysningsprosjektet	6
3.3. Generelt om primær lymfangiektasi og dagens diagnostiske muligheter	7
3.3.1. Fæces- og urinundersøkelse	10
3.3.2. Røntgen	10
3.3.3. Ultralyd	10
3.3.4. Endoskopi, kirurgi og biopsier	11
3.3.5 Behov for et nytt diagnostisk verktøy	12
Formål	13
Materiale og metoder	13
5.1 Søkestrategi og informasjonskilder	13
5.2 Søkelogaritme	14
5.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier	17
Resultater	19
6.1 Søkeresultat systematisk litteratursøk	19
6.2 Beskrivelse av relevante studier	22
6.2.1 Humane studier	22
6.2.2 Veterinærmedisinske studier	23
6.2.3 Studier på tvers av fagfelt	24
6.2.4 Studier utenfor primært litteratursøk	24
Diskusjon	25
7.1 Diagnostisk verdi av VCE	25
7.1.1 Protokoller for forberedelse til VCE	27
7.1.2 Komplikasjoner og kontraindikasjoner	29
7.2 Fôrets påvirkning på forekomst av mukosaforandringer	30
7.3 Sannsynlighet for at dilaterte laktealer faktisk er primær IL	31
Konklusjon	33
Summary	34
Referanser	35
Vedlegg	39
Vedlegg 1	39
Vedlegg 2	41

Sammendrag

Tittel: Litteraturstudie, videokapsel endoskopi som mulig diagnostisk verktøy for påvisning av subklinisk intestinal lymfangiektasi hos Norsk lundehund

Forfattere: Dominyka Fedorenkova, Melanie Hasse

Veileder: Ellen Skancke

Denne oppgaven består av en litteraturgjennomgang av studier som omhandler videokapselendoskopiens diagnostiske verdi ved intestinal lymfangiektasi. Formålet med litteraturstudien var å vurdere om en ved bruk av videoendoskopikapsler vil ha mulighet til å kunne påvise partier med intestinal lymfangiektasi hos klinisk friske norske lundehunder. Siden forskning på videokapselendoskopi (VCE) brukt i veterinærmedisin er begrenset, ble humane studier innen dette området inkludert i analysen. Utvikling av klinisk intestinal lymfangiektasi er en av de vanligste dødsårsakene hos Norsk Lundehund, selv om Norsk Lundehund Klubb har utarbeidet en avlsstrategi for å redusere dette. Det finnes imidlertid ingen konklusive diagnostiske tester som kan anslå hundens IL-status før utvikling av kliniske symptomer. VCE er allerede brukt til diagnostisering og overvåking av IL hos mennesker. I både human- og veterinærmedisin er det beskrevet tilfeller hvor VCE kunne oppdage mukosaforandringer forenlig med IL, uten at disse kunne påvises ved hjelp av andre bildediagnostiske modaliteter. VCE har vist seg å være et trygt diagnostisk verktøy hos hund, som samtidig eliminerer risikofaktorer som er assosiert med tradisjonell bildediagnostikk, nemlig sedasjon/anestesi og mulig stressende opphold på en smådyrklinikk. I denne litteraturstudien konkluderte vi med at VCE kan oppdage forandringer forenlig med IL hos klinisk friske norske lundehunder, så lenge disse er til stede makroskopisk, ikke kun mikroskopisk. Studiene viser imidlertid at VCE også har begrensninger og at den praktiske

gjennomføringen og forberedelsen før kapseladministrering er avgjørende for god tarmvisualisering og dermed bildeopptak av god diagnostisk verdi.

Definisjoner og forkortelser

VCE	Video Capsule endoscopy
IL	Intestinal lymfangiektasi
NLK	Norsk Lundehund Klubb
PLE	Protein losing enteropati
SCWT	Soft Coated Wheaten Terrier
IBD	Inflammatory bowel disease
ALT	Alanin Aminotransferase
ALP	Alkalin Fosfatase
AST	Aspartat Aminotransferase
PEG	Polyetylen glycol

Innledning

Videokapselendoskopi (VCE), et diagnostisk verktøy mye benyttet innen humanmedisin, har de siste årene også blitt tatt i bruk innen veterinærmedisin. Metoden ble først brukt i 1999 og videokapselen ble mot slutten av 2000-tallet et veletablert diagnostisk verktøy i undersøkelser av tynntarmer hos mennesker (Robertson and Singh, 2022). Frem til nå, har symptomer og sykdommer som intestinal blødning av ukjent årsak, kjent eller mistenkt Chrons sykdom, mistenkt cøliaki, abdominal smerte, screening og monitorering av familiær polyposis syndrom, og vurdering og lokalisering av tynntarmneoplasi, vært blant indikasjoner for undersøkelse med VCE (Eliakim, 2013). Det er per dags dato ikke beskrevet retningslinjer for bruk av VCE innen veterinærmedisin, men metoden er blitt brukt for å identifisere forskjellige intestinale mukoslesjoner og -masser. Ved hjelp av VCE har en også kunnet oppdage intestinal lymfangiektasi (IL) hos humane pasienter og dyr (Wu et al., 2021) (Grimes et al., 2020). Innen veterinærmedisin opptrer IL vanligvis som en sekundær tilstand, med unntak av hos enkelte raser, som norsk lundehund, hvor den forekommer som en primær lidelse (Craven and Washabau, 2019). IL utgjør en stor andel av dødsårsakene hos denne rasen, og av den grunn er det ønsket, om mulig, å avle det bort. For å oppnå dette er det av stor betydning å kunne oppdage forandringer forenlig med IL før avlsdyrene tas i bruk. Denne litteraturstudien skal vurdere om VCE kan brukes til akkurat dette.

3.1. Norsk lundehund

Norsk lundehund er en gammel og sjelden norsk hunderase, der ansvaret for forvaltning er forbeholdt Norge. Det er en liten, rektangulær spiss Hund med et kileformet hode og karakteristiske ekstra tær på alle bein. Den er på bakgrunn av sine anatomiske særegenheter, med nakkevidning og bretteing av ører, en av verdens mest unike hunderaser (Norsk

Lundehund Klubb, 2014). Navnet stammer fra rasens tidligere bruk i jakt på lundefugler (*Fratercula Arctica*). Lundehunden ble brukt aktivt i over 400 år langs kysten av Nord-Norge og ble respektert og godt ivaretatt, da den sikret både mat og inntekt. På 1850-tallet ble det populært å bruke netting i fangsten av lundefuglen, noe som resulterte i begrenset behov for hunden til dette arbeidet, og dermed en drastisk reduksjon av lundehund populasjonen (Espelien, 2013).

I verden i dag finnes det en svært liten populasjon av norske lundehunder. I Norge er det registrert knapt mer enn 500 individer av denne rasen, og dette utgjør over halvparten av alle individer i hele verden. Dette skyldes at populasjonen av rasen gradvis har sunket siden 1850. Rasen har gjennomgått to flaskehalseeffekter, en på 1940-tallet og en på 1960-tallet, definert som en hendelse en art går gjennom som plutselig og betydelig reduserer bestanden. Dette førte til at populasjonen i dag baserer seg kun på fem individer, to tisper og tre hannhunder. Tapet av mangfoldet vises blant annet i at det ikke lenger finnes lundehunder med svart og hvitt pels (Espelien, 2013).

Fra 1962 til ca. 1971 var det stort fokus på å avle frem flest mulig renrasede lundehunder. Alle individer ble benyttet siden det var så få av dem. Det ble dermed ikke tatt hensyn til slektskap mellom individene. I 1971 passerte lundehund populasjon 200 individer. På dette tidspunktet prøvde oppdrettere å kombinere individer som ikke var altfor nært beslektet, men det var fortsatt tillatt med parringer mellom søskenbarn (Norsk Lundehund Klubb, 2014).

Til tross for et så lite genetisk grunnlag, har rasen få helsemessige problemer. Dagens største utfordring, i tillegg til kryptorkisme og lavt valpetall, er knyttet til gastrointestinalkanalen, der mange hunder utvikler intestinal lymfangiektasi (IL) (Espelien, 2013). Omtrent 30% av dødstilfellene blant norske lundehunder skyldes IL (Norsk Lundehund Klubb, 2014). I 1964 ble det beskrevet et tilfelle der én av de fem opprinnelige avlsindividerne utviklet et

sykdomsbilde som lignet det vi i dag kaller IL, nemlig gastrointestinale forstyrrelser, ascites og ødem i bakbeina. Siden den gang er det blitt beskrevet samme sykdomsbilde hos mange lundehunder, slik at det etter hvert ble kalt for Lundehund Syndromet (Flesjø and Yri, 1977). Den reelle prevalensen av sykdommen er ikke kjent, da det forekommer både kliniske og subkliniske tilfeller (Berghoff et al., 2007).

Norsk Lundehund klubb (NLK), som alle andre raseklubber, har utarbeidet en rasespesifikk avlsstrategi, kjent som RAS, se vedlegg 2. Den beskriver utfordringer knyttet til avl og forbedringspotensialer. Det beskrives i RAS at det overordnede målet er å «Bevare norsk lundehund som en sunn og funksjonell hund med rasens karakteristiske trekk i behold». Siden 1983 har raseklubben hatt fokus på å avle lundehunder med så lavest innavlsgrad som mulig, samt øke antallet hunder som brukes i avl, etter råd fra den svenske genetiker Per Erik Sundgren. Det har i perioden 2010-2013 vært anbefalt med en innavlsgrad, over fem generasjoner, under 3,25, men det har vært en oppfordring om å avle med så lav innavlsgrad som mulig. Oppdrettere har siden 1985 gjort en enorm innsats ved å redusere den gjennomsnittlige innavlsgraden fra 7,76 til 0,92 (2012). Det betyr at det har vært en 88% reduksjon i innavlsgraden. Det har derimot verken blitt bedring i IL-forekomsten, fertiliteten eller kullstørrelsen (Norsk Lundehund Klubb, 2014).

Innhenting av nytt genmateriale fra andre land er blitt brukt som et forsøk på å øke den genetiske variasjonen innenlands. Lundehunder fra utlandet har likevel et for nært slektskap med de norske hundene, ettersom hele rasen stammer fra kun et fåtall individer. Denne måten å øke den genetiske variasjon er derfor ikke vært ansett som et alternativ (Norsk Lundehund Klubb, 2014).

Raseklubben har satt sammen flere langsiktige og kortsiktige mål for videreutvikling av rasen. Et av de langsiktige målene er å utvikle rasens populasjon. Klubben ønsker å øke

antallet hunder i Norge til 1000 individer innen 2025. For å unngå innavlsdepresjon er det helt avgjørende å øke den genetiske variasjonen, samt en forbedring i fertiliteten og økning i kullstørrelsen. Bedring innenfor dette feltet er heller ikke «mulig» uten økning i genetisk variasjon. Et annet langsiktig mål er å redusere forekomsten av IL til et nivå som kan, med hensyn til dyrevelferd, vurderes å være akseptabel. På bakgrunn av disse problemstillingene har raseklubben i 2014 utarbeidet en felles handlingsplan, som omfatter et kontrollert krysningsprosjekt (Norsk Lundehund Klubb, 2014).

3.2. Krysningsprosjektet

Krysningsprosjektet utføres av NLK, i samarbeid med Norsk Kennel Klubb, Norges miljø- og biovitenskapelige universitet, NordGen og Norsk Genressurssenter. Lundehund er en rase med spesielle trekk og et unikt eksteriør, slik at det ble lagt vekt på å velge ut hunderaser som skulle «hjelp» å bevare dette. Det ble dermed, på bakgrunn av blant annet geografisk opprinnelse, mentalitet, eksteriør og genetiske studier, valgt ut tre hunderaser til prosjektet; Norsk Buhund, Islandsk Fårehund og Norrbottenspets. Et annet veldig viktig mål har vært å hindre import av nye lidelser. Det stilles av den grunn særlige krav til hundene det skal krysses med. Hundene må blant annet være klinisk friske, ha et godt gemytt og screenes for patellaluksasjon, hofteledds dysplasi (HD) og øyesykdommer. For å kunne bevare de karakteristiske lundehundtrekkene så godt som overhode mulig, ønskes det å krysse prosjekthundene (blandingene av lundehund og de andre rasene) tilbake med en lundehund. For hver generasjon av tilbakekryssning vil den genetiske variasjonen derimot reduseres, og risikoen for utvikling av IL vil øke (Espelien et al., 2021).

For at krysningsprosjektet skal kunne lykkes med å betydelig redusere forekomsten av IL hos hundene, kan ikke noen av lundehundene ha IL eller tarmsykdommer som ligner. Å kunne si om hundene utvikler IL har vist seg å være utfordrende. Hundene utvikler vanligvis kliniske

symptomer på et relativt sent stadium av livet, i en alder av 6-7 år, noen år etter ønskelig parringsalder. Genetiske undersøkelser har heller ikke vært av hjelp. Det er blitt identifisert et gen som er knyttet til IL-utvikling, men det antas fortsatt at sykdomsutviklingen er avhengig av flere gener (Metzger et al., 2016). Genetisk testing er derfor så langt ikke en mulighet for utvalg av individer til videre avl.

3.3. Generelt om primær lymfangiektasi og dagens diagnostiske muligheter

Primær intestinal lymfangiektasi ble først beskrevet i humanmedisin av Dr. Thomas A. Waldmann i 1961. Kasusene han studerte omfattet 18 pasienter med ødem, hypoproteinemi, lavt serumalbumin og serumgammaglobulin. Intestinale histologipreparater viste dilatasjon av lymfekar i mukosa og submukosa, hvorav tilstanden fikk navnet intestinal lymfangiektasi (IL). Siden Dr. Thomas A. Waldmann beskrev IL for første gang, omtales sykdommen også som Waldmann's lidelse (Waldmann et al., 1961).

Patofysiologien bak primær intestinal lymfangiektasi er ukjent, men forskjellige teorier inkluderer en genetisk komponent, som fører til utviklingsforstyrrelser i lymfekarene i intestinalveggen og endret ekspresjon av regulatoriske molekyler, som er involvert i lymfangiogenesen (Vignes and Bellanger, 2008). Patologisk dilatasjon av intestinale lymfekar resulterer i lekkasje av lymfe til tarmlumen. Siden lymfe består av store mengder lipider, plasmaproteiner og lymfocytter, vil langvarig tap av lymfe føre til hypoproteinemi, lymfocytopeni og hypokolesterolemi (Levin, 2003).

I tillegg til kongenital eller idiopatisk primær IL, kan tilstanden opptre sekundært til økt hydrostatisk trykk i lymfekarene, som for eksempel ved obstruktive lesjoner i lymfesystemet eller ved venøs hypertensjon. Primær lymfangiektasi er den vanligste typen IL hos mennesker, mens hunder hyppigere utvikler lymfangiektasi sekundært til obstruksjon av

lymfekarene, som for eks. ved neoplasi eller inflammatoriske reaksjoner som fører til nedsatt drenering. Det er imidlertid vanskelig å skille mellom primær og sekundær IL, fordi lekkasje av lymfe til tarmlumen kan indusere en sekundær inflammasjon, slik at det ikke er mulig å si hva som har kommet først. Primær IL er derfor en utelukkelsesdiagnose, men sees hyppigere hos noen hunderaser enn andre, derav Soft Coated Wheaten Terrier (SCWT), Shar-Pei, Yorkshire Terrier, Malteser og Norsk Lundehund (Dossin and Lavoué, 2011, Craven and Washabau, 2019)

Anamnese og vanlige kliniske symptomer ved IL omfatter oppkast, diaré, anoreksi, vektreduksjon og letargi. Opptreden av symptomene kan variere fra akutt til kronisk. Vanlige funn ved klinisk undersøkelse er dehydrering, ascites, perifere ødemer, og abdominal smerte ved bukpalpasjon. Siden dette er diffuse symptomer, er blodprøver som inkluderer hematologiske og biokjemiske serumanalyser, det første steget videre. Vanlige avvik ved IL omfatter hypoalbuminemi, mild økning i alanin aminotransferase (ALT), alkalisk fosfatase (ALP) og aspartat aminotransferase (AST). I tillegg kan det sees hypoglobulinemi, lymfocytopeni, hypokolesterolemi og lav ionisert kalsium. Noen kan, til tross for påvisbare patologiske forandringer, gå gjennom hele livet uten å utvikle symptomer, dvs. ha et subklinisk forløp. (Kull et al., 2001)

De nevnte kliniske symptomene, kliniske funn og blodprøveavvik er vanlige ved protein losing enteropati (PLE), men også ved sykdom i det hepatobiliære systemet. PLE, et syndrom med forskjellig etiologi, resulterer i at proteiner tapes over tarmveggen til tarmlumen. Proteintap til tarmlumen kan oppstå ved infeksjon med parasitter, virus eller bakterier, IBD, hypoadrenokortisisme/Addison's sykdom, intestinal lymfangiektasi, høyresidig hjertesvikt, lymfangitt eller neoplasi. For å kunne skille disse er det behov for videreførende diagnostikk.

Tabell 3.3a. gir en oversikt over forskjellige sykdommer som årsak til PLE hos hhv. menneske og hund. Andre årsaker til nedsatt hypoproteinemi, som leverinsuffisiens og proteinlosing nefropati, må utelukkes før PLE kan verifiseres.

Tabell 3.3a.

Årsaker til PLE hos hund og menneske fritt oversatt og modifisert fra (Craven and Washabau, 2019)

Menneske	Hund
1. Mukosaskade	
IBD (Crohns sykdom, ulcerativ colitt)	Kronisk enteropati (tidligere kalt IBD) som kan deles inn i fôrresponsiv, steroidresponsiv, antibiotikaresponsiv, eller ikke-responsiv enteropati
	Inflammasjon/infiltrasjon (lymfoplasmatiske, eosinofil, eller granulomatøs)
Infeksjoner: <i>Giardia</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., <i>rotavirus</i> spp., Whipples sykdom, intestinal tuberkuose)	Infeksjoner: <i>Giardia</i> spp., <i>Parvovirus</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Campylobacter</i> spp., <i>Salmonella</i> spp., Hakeorm
Neoplasi	Neoplasi
Ménétriérs sykdom	Hypoadrenokortisisme
Eosinofil gastritt	
Cøliaki	
Laktose- eller annen matinntoleranse	
Systemisk lupus erythematosus	
2. Infeksiøse agens i tarmlumen	
Lymphatic filariasis (tropisk klima)	Lymphatic filariasis (tropisk klima, svært sjeldent)
3. Lymfatisk sykdom	
Idiopatisk primær IL (Waldmann's disease)	Idiopatisk primær IL
Sekundær IL: Crohns sykdom, neoplasi, kongestiv hjertesvikt, perikarditt	Sekundær IL: IBD, neoplasi, infeksjon, høyresidig kongestiv hjertesvikt
Lymfangitt	Lymfangitt
Lymfodysplasi (Hennekam's syndrom)	

3.3.1. Fæces- og urinundersøkelse

Fæcesundersøkelser skal være negative for parasittær forekomst og patogene bakteriekulturer for å kunne ekskludere gastrointestinal infeksjon som årsak til proteintapet. Proteintap over nyrene bør også utelukkes som årsak til hypoproteinemi, slik at urinanalyse i form av urinstix med proteinbestemmelse og verifisering av eventuelt tap med analysen urin protein:kreatinin ratio (UPC), bør være en del av IL-diagnostikken. (Craven and Washabau, 2019). Dette er imidlertid ikke alltid nødvendig, dersom ultralydfunn eller annen bildediagnostikk allerede er utført og gir sterk mistanke om intestinale forandringer som årsak til proteintap og/eller forandringer i lever som årsak til nedsatt proteinproduksjon (Skancke, 2022).

3.3.2. Røntgen

Vanlige abdominale røntgenfunn ved IL omfatter gass- eller væskedilaterte tynntarmer, redusert kontrast, forenlig med peritoneal effusjon, og gass- eller væskedilatert tykktarm (Kull et al., 2001).

3.3.3. Ultralyd

Abdominal ultralydscanning omfatter vurdering av duodenum, jejunum og ileum, samt tilhørende krøs og jejunale lymfeknuter. Vanlige ultralydfunn ved klinisk manifestasjon av IL omfatter peritoneal effusjon, fortykkelse av én eller flere segmenter av tynntarmen, hyperekkøisk mesenterium og jejunal lymfadenomegali. Selv om én eller flere av disse funnene er til stede, er det flere intestinale inflammasjonstilstander eller infiltrative neoplasitilstander som kan være årsak til et slikt bilde. Ved IL vurderes longitudinale bilder av tynntarmssegmentene for forekomst av lineære hyperekkogene striper i mukosa (hyperechoic mucosal striations, HMS), flekkvise hyperekkogene områder i mukosa, hyperekkogene parallelle linjer i submukosa (parallel hyperechoic mucosal line - PHML), fokal intestinal fortykkelse av veggen og tap av slimhinnens lagdeling (Kull et al., 2001) (Sutherland-Smith et al., 2007). Selv om forandringene beskrevet forekommer ved IL, har

klinisk erfaring ved NMBU vist at de også, i mindre uttalt grad, kan observeres hos klinisk friske hunder (Skancke, 2022).

3.3.4. Endoskopi, kirurgi og biopsier

I dagens diagnostikk stilles den endelige diagnosen av IL ved hjelp av histopatologisk evaluering av intestinale biopsier, tatt ut ved endoskopi eller kirurgi. Makroskopiske forandringer i tarmslimhinnen omfatter spredte hvite foci på tuppen av tarmvilli, submukosale hevelser og/eller gulhvite plakk. I tillegg kan det sees multifokale granulære foci i slimhinnen og noen ganger lymfevæske i tarmlumen (Dossin and Lavoué, 2011) (Washabau et al., 2010)

Endoskopi, en ofte brukt diagnostisk metode, tillater visualisering av store deler av tynntarmen. Både duodenum, deler av proksimale jejunum og distale ileum kan undersøkes. Store deler av jejunum og proksimale deler av ileum derimot, kan ikke undersøkes ved konvensjonell endoskopi, da en ikke når frem pga. endoskopets begrensede lengde (Kull et al., 2001). Valg av endoskopstørrelse er avhengig av hunderasen. Jo mindre diameter på endoskopet, jo mindre er arbeidskanalen og desto mindre utstyr kan brukes til uttak av biopsier. Dette vil kunne gi biopsier av utilstrekkelig kvalitet for histopatologisk vurdering av IL. Biopsier som tas ved kirurgi derimot, er fulltykkelsesbiopsier og tillater i tillegg vurdering av submukosa. Ved kirurgi vil en ha tilgang til hele tynntarmens lengde, men den diagnostiske verdien av biopsier, tatt på denne måten, er avhengig av at kirurgen klarer å visualisere makroskopiske forandringer. Pasienter med IL vil pga. nedsatte nivåer i serumalbumin ha problemer med tarmens sårheling etter uttak av fulltykkelsesbiopsier (Skancke, 2022). De histopatologiske forandringene evalueres etter World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) guidelines (Kull et al., 2001).

Hos norsk lundehund antas IL, som tidligere nevnt, å være en primær patologisk tilstand de aller fleste tilfeller. Når anamnese, kliniske funn og svar fra blodprøveanalyser, urinanalyse og ultralyd peker i retningen av PLE, er det dermed med stor sikkerhet at diagnosen IL kan mistenkes mtp. rasens predisposisjon. Videre diagnostikk i form av endoskopi/kirurgi og biopsier synes derfor ikke absolutt nødvendig, bare i de tilfeller der det foreligger en sterk mistanke om annen tarmsykdom (Skancke, 2022). Lundehundeiere erfarer at stressende situasjoner trigger utbrudd av IL-symptomer og de er derfor ofte mindre motivert til å utsette hundene sine for store utredninger. Bruk av VCE, som er et mindre invasivt diagnostisk hjelpemiddel, kan derfor tenkes å være mindre stressende for både hund og eier. I tilfeller der det er behov for ytterligere diagnostikk, vil derfor VCE kunne være et godt alternativ til konvensjonell endoskopi/kirurgi. Det er ikke utgitt publikasjoner der VCE har blitt brukt hos denne rasen, og heller ikke som en del av den diagnostiske utredningen til IL.

3.3.5 Behov for et nytt diagnostisk verktøy

IL er, som tidligere presentert, en sykdom som har en komplisert sykdomsmekanisme og et ukjent nedarvingsmønster. Det antas at norske lundehunder kan fremstå som friske, men at det likevel kan påvises unormale histopatologiske funn forenlig med IL. (Landsverk and Gamlem, 1984). Dagens diagnostikk av IL er svært kompleks og omfattende, da det innebærer både blodprøveanalyser, abdominal ultralyd, endoskopi og/eller kirurgi for uttak av biopsier. Siden det per i dag ikke er beskrevet noen sikker metode for mulig påvisning av tarmforandringer forenlig med subklinisk IL, foreligger det et rom for å vurdere et non-invasivt diagnostisk verktøy, som samtidig eliminerer risikofaktorer som er assosiert med endoskopi/kirurgi og uttak av biopsier. Mulighet for screening av lundehunder med VCE for forekomst av tarmforandringer, som kan knyttes til en IL-utvikling, vil kunne bidra til en bedre avlstrategi og bedring av helsestatus hos den fremtidige norske lundehunden (Espelien et al., 2021).

Andre mulige diagnostiske tester under utvikling presenteres i vedlegg 1.

Formål

Formålet med denne litteraturstudien var å vurdere den diagnostiske verdien av videokapselendoskopi i undersøkelsen av tynntarmsmukosa. For å kunne besvare forskningsspørsmålet vårt, nemlig om VCE kan benyttes til å oppdage GI-lesjoner forenlig med IL hos klinisk friske norske lundehunder, har vi utført en systematisk gjennomgang av veterinærmedisinske og humanmedisinske publikasjoner som omhandlet IL og VCE.

Materiale og metoder

I materiale og metodekapittelet dokumenteres fremgangsmåten for planlegging av litteraturstudien og utvalg av studier som ble inkludert. Søkelogarithmen presenteres og inklusjons- og eksklusjonskriterier defineres.

5.1 Søkestrategi og informasjonskilder

Målet med dette systematiske litteratursøket var å identifisere relevante studier som kan gi et vesentlig bidrag til å besvare forskningsspørsmålet. Det endelige litteratursøket, inkludert i denne oppgaven, ble gjennomført 10.03.2022. For dette ble det brukt metadatabasen PubMed og NMBU's biblioteksdatabase Oria. Utvalget i disse to databasene muliggjorde et målrettet søk innen internasjonale human-og veterinærmedisinske artikler som gir et bredt spekter av relevant litteratur. Av denne grunn anså forfatterne litteratursøket med kun to databaser som tilstrekkelig. PubMed utgir først og fremst artikler fra vitenskapelige tidsskrifter, mens Oria har tilgang til et bredere spekter av publikasjonsmedier, både på norsk og engelsk. Til tross

for et omfattende litteratursøk i to databaser, har vi inkludert studier av relevans for å svare på forskningsspørsmålet, uten at disse primært kunne identifiseres gjennom søkelogarithmen som er beskrevet i avsnitt 5.2. Disse studiene ble identifisert ved å følge primærkilder oppgitt i studier fra det systematiske litteratursøket. For å få en bred forståelse og oversikt over forskningsfeltet ble litteratursøket derfor utvidet til henvisende kilder fra inkluderte studier fra primærsøket. I tillegg leses litteratur anbefalt av veilederen. Bakgrunnsinformasjon rundt primær intestinal lymfangiektasi, diagnostisering av denne sykdommen og problemstillingen rundt norsk lundehund, som omtales i innledningen, er ikke en del av det systematiske litteratursøket. Kildene oppgitt i forbindelse med dette ble identifisert ved å følge forskjellige tråder fra studie til studie.

5.2 Søkelogaritme

For å gjøre litteraturforskningen så presis, forståelig og stringent som mulig, ble søkealgoritmen utviklet ved hjelp av PICO-skjemaet som er et akronym for:

- P: (problem/patient): problem, pasientgruppe, eller diagnose
- I: (intervention): tiltak, eksponering
- C: (comparison): eventuell sammenligning med et annet tiltak/eksponering
- O: (outcome): utfall

Når forskningsspørsmålet deles opp i flere elementer ihht. picotabellen kan ingen «comparison», dvs. sammenlignings eller annen eksponeringsfaktor, identifiseres.

Forskningsspørsmålet kan dermed deles inn i en pasientgruppe/diagnose (P), et tiltak/eksponering (I) og et utfall (O). Søkeordene innenfor hvert PICO-element kombineres med den boolske operatoren OR og alle PICO-elementer kombineres med AND i utvalgte databaser. Se tabell 5.2.a.

Tabell 5.2.a.

Forskningsspørsmålet blir etter PICO skjemaet strukturert til en søkelogaritme, som brukes i de forskjellige databasene.

	P	I	C	O
Spørsmål	Norsk lundehund med intestinal lymfangiektasi	Video-kapsel endoskopi		Diagnostisk verktøy for påvisning av subklinisk IL
Søkeord	Intestinal lymphangiectasia Norwegian lundehund Dog	Video capsule endoscopy		Diagnostics

←————— AND —————→

↑ OR ↓

Søkeordkombinasjonene, screeningsprosessen og resultater fra søket presenteres i tabell 5.2.b. Databasen PubMed har et innebygd system som tillater modifikasjon av søkeordene, hvor det for eks. kan brukes forskjellige endelser, eller variasjoner av ordet. Med denne funksjonen ble det for eks. søkt "capsule"[All Fields] AND "endoscopy"[All Fields]) OR "capsule endoscopy"[All Fields] OR ("video"[All Fields] AND "capsule"[All Fields] AND "endoscopy"[All Fields]) OR "video capsule endoscopy"[All Fields]), istedenfor kun "video capsule endoscopy". Slike modifikasjoner ble også foretatt av programmet for de andre søkeordene. Modifikasjonene listes ikke opp i tabell 5.2.b, men vil komme opp automatisk i PubMed, når oppgitte søkeord skrives inn. Dette bidrar til et mer bredspektret utvalg av studier.

Tabell 5.2.b

Oversikt over screeningsprosessen og antall identifiserte artikler i to databaser, i forbindelse med litteratursøk vedrørende VCE og muligheten for diagnostisering av IL forandringer hos hund eller menneske.

Søkeord	Identifiserte artikler	Identifiserte artikler etter screening av duplikasjoner	Identifiserte artikler etter screening av tittel	Identifiserte artikler etter screening av abstract	Artikler inkludert
PubMed					
(((intestinal lymphangiectasia) OR (norwegian lundehund) OR (dog))) AND (Video capsule endoscopy) AND (diagnostics)	80	80	60	32	18
Oria					
Intestinal lymphangiectasia OG video capsule endoscopy OG diagnostics ELLER Dog OG video capsule endoscopy OG diagnostics	106	95	53	25	7
Norwegian lundehund OG video capsule endoscopy OG diagnostics	1	1	1	1	1
SUM	187	176	114	58	26

Fra disse identifiserte artiklene, som ble valgt til å inkluderes i denne litteraturstudien, ble flere oppgitte kilder fulgt for å finne primærkilder til oppgitt informasjon. Studier og artikler lest i forbindelse med dette inngår ikke i resultater fra søkestrategien som beskrives i tabell 5.2.b. Nærmere beskrivelse følger i kapittel 6, «resultater». Siden ingen av studiene

utelukkende omhandlet Norsk lundehund, ble det valgt også å søke (Norwegian lundehund) OR (Norwegian Puffin) i databasen PubMed. Det har så langt ikke blitt publisert noen studier som utelukkende omhandler den diagnostiske verdien av videokapselendoskopi ved intestinal lymfangiektasi hos hund. For å svare på forskningsspørsmålet om VCE er et mulig diagnostisk verktøy for å identifisere tarmforandringer forenlig med IL hos klinisk friske norske lundehunder, måtte vi derfor tar i betraktning studier med et viere perspektiv.

5.3 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

For å lage en søkealgoritme som svarer best mulig på forskningsspørsmålet er det essensiell å formulere inklusjons- og eksklusjonskriterier for studiene. Selv om video-kapselendoskopi er et relativt nytt diagnostisk verktøy omtalt i flere hundre artikler utgitt etter år 2000, er forskning og publikasjoner knyttet til norsk lundehund relativt begrenset og kan spores tilbake til 1977. Av denne grunn ble det valgt at publikasjonsåret ikke skal være et inklusjons-eller-eksklusjonskriterium. Publikasjonene inkludert i denne litteraturstudien måtte være tilgjengelig på engelsk eller norsk; være fra et tidsskrift med fagfelleevaluering; omhandle arten hund eller menneske; undersøke minst én av faktorene oppgitt i PICO tabellen; og være uavhengig av finansiering fra et firma eller en produsent. Eksklusjonskriterier ble formulert underveis ved screening av identifiserte artikler. Publikasjoner ble ekskludert dersom fullteksten; ikke var tilgjengelig, eller ikke kunne fås tak i via NMBU sitt bibliotek innen rimelig tid; ikke oppga tilstrekkelig informasjon om statistikk og metodikk til å kunne tolke resultater; omhandlet andre arter enn hund eller menneske; omhandlet utelukkende behandling av GI-sykdom; eller ikke var tilgjengelig på norsk eller engelsk. I løpet av screeningsprosessen kunne det ses en tydelig tendens til at det er utgitt et betydelig større antall publikasjoner som omhandler videokapselendoskopi hos menneske enn hos hund. Det ble derfor valgt å begrense studier innen humanmedisin til studier som inkluderer intestinal

lymfangiectasi, mens studier innen veterinærmedisin også kunne omhandle andre GI-sykdommer. I tillegg ble flere oversiktsartikler/reviews, og kasusrapporter selektert bort fortløpende i screeningsprosessen, da disse ikke ga noen tilleggsinformasjon til allerede inkluderte publikasjoner.

Tabell 5.3.a

Inklusjons-og-eksklusjonskriterier brukt i forbindelse med det primære litteratursøket i PubMed og Oria.

Inklusjonskriterier	
I1	Publikasjonsspråk: engelsk eller norsk
I2	Publikasjonen er fagfelleurdert (peer-review)
I3	Den undersøkte pasientpopulasjonen omhandler hund eller menneske
I4	Publikasjonen omhandler én eller flere faktorer som undersøkes
I5	Publikasjonen er uavhengig av et firma eller en produsent

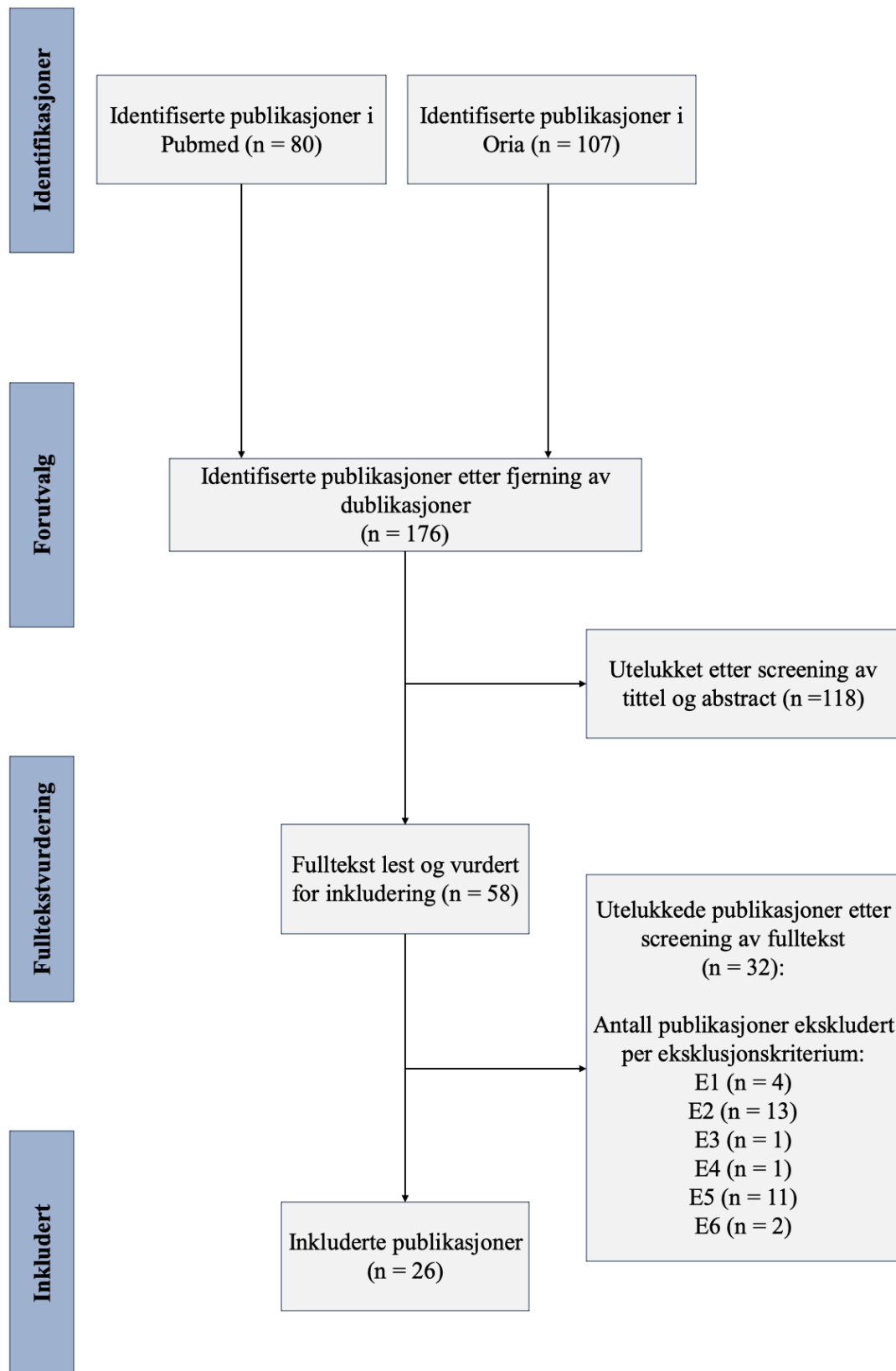
Eksklusjonskriterier	
E1	Ingen abstract eller fulltekst tilgjengelig, eller ikke kunne fås tak i via NMBU's bibliotek innen rimelig tid
E2	Publikasjoner uten relevant tilleggsinformasjon
E3	Utilstrekkelig informasjon om metodikk og resultater
E4	Publikasjoner som utelukkende omhandler behandling av GI-sykdom
E5	Publikasjoner som utelukkende omhandler andre tarmsykdommer hos menneske enn IL eller protein losing enteropati
E6	Fulltekst ikke tilgjengelig på engelsk eller norsk

Resultater

6.1 Søkeresultat systematisk litteratursøk

Gjennom det elektroniske søket ble det til sammen identifisert 187 mulige relevante studier. 80 av disse ble identifisert i databasen PubMed og 107 i databasen Oria. Søket fra begge kilder ble analysert for duplikater, hvorav 11 studier var en del av begge databasesøk. Etter fjerning av disse, ble 176 studier tatt med for videre vurdering. Basert på innhold i tittel og abstract ble hhv. 62 og 56 studier ansett til å ikke kunne bidra til å svare på forskningsspørsmålet. Dermed ble 58 studier identifisert som egnet til fulltekstscreening. Fulltekstene ble analysert omfattende, med hensyn til inklusjons-og eksklusjonskriterier, som er nærmere presentert i kapittel 5.3. Hver av årsakene til eksklusjon ble dokumentert for den respektive studien. Antall studier ekskludert for hvert eksklusjonskriterium fremstilles skjematisk i etterfølgende figur 6.1a. Etter lesing av fulltekst ble 26 studier vurdert til å kunne bidra til å svare på forskningsspørsmålet.

Figur 6.1a



Flowskjemaet presenterer hvert trinn i studieseleksjonen i denne litteraturstudien.

De 26 inkluderte studiene fra primærsøket i databasene kan deles inn i tre kategorier: humanmedisinske og veterinærmedisinske studier, og studier på tvers av disse fagområdene. Gruppering av studier innen de tre kategoriene, basert på studiedesign, er vist i tabell 6.1a. Av de 17 humane studiene er tre studier reviews (Kopylov and Seidman, 2013) (Swain and Fritscher-Ravens, 2004) (Vasilakakis et al., 2019), ti studier er kliniske studier, hvorav åtte er prospektive (Branchi et al., 2020) (Dubcenco et al., 2005) (Park et al., 2010) (Takenaka et al., 2012) (Thomson et al., 2007) (Yang et al., 2014) (Rivet et al., 2006) (Adler et al., 2017) og to retrospektive studier (Wu et al., 2021) (Antao et al., 2007). De resterende 4 artiklene er kasusrapporter (Mönkemüller et al., 2012) (Choi et al., 2011) (van der Reijden et al., 2017) (Chamouard et al., 2006). Av de åtte veterinærmedisinske studiene er det inkludert syv kliniske studier, hvorav seks (Appleyard et al., 2000) (Lee et al., 2011) (Stiller et al., 2021) (Palermo et al., 2020) (Davignon et al., 2016) (Lee et al., 2015) er prospektive-, og én (Mabry et al., 2019) er en retrospektiv studie, siste inkluderte artikkelen er en kasusrapport (Grimes et al., 2020). I tillegg har det blitt inkludert en litteraturstudie som sammenligner PLE hos mennesker og hunder (Craven and Washabau, 2019). Tabell 6.1b gir en oversikt over hvor mange studier innen hver kategori, som er inkludert.

Tabell 6.1a

Gruppering av studier som er inkludert, basert på studiedesign og fagområde.

	Litteraturstudie/ review	Prospektiv studie	Retrospektiv studie	Kasus- rapport	Sum
Humanmedisin	3	8	2	4	17
Veterinærmedisin	-	6	1	1	8
Human-og veterinærmedisin	1	-	-	-	1
Sum	4	14	3	5	26

6.2 Beskrivelse av relevante studier

Litteratursøket kunne ikke identifisere studier som utelukkende omhandler den diagnostiske verdien av videokapselendoskopi ved intestinal lymfangiektasi hos hund. Studier som dermed ble inkludert i denne litteraturstudien omhandler derfor flere tema, men alle har videokapselendoskopi og tarmpatologi som en fellesnevner.

6.2.1 Humane studier

Den største andelen av de humane studiene omhandler VCE som diagnostisk verktøy i diagnostisering av forskjellige tynntarmssykdommer hos menneske, hvor også IL nevnes, men ikke utelukkende er sykdommen som står i fokus. Disse studiene konkluderer i flere forstand med at VCE er av god diagnostisk verdi for å identifisere tynntarmspatologi, med god sikkerhet og toleranse hos både voksne og barn (Kopylov and Seidman, 2013) (Swain and Fritscher-Ravens, 2004) (Antao et al., 2007) (Thomson et al., 2007) (Wu et al., 2021) (Chamouard et al., 2006) (Takenaka et al., 2012). Ingen av de indentifiserte studiene beskriver sensitiviteten eller spesifisiteten av VCE i forbindelse med diagnostiseringen av IL. En litteraturstudie fra 2018 vurderer den diagnostiske verdien av VCE til å være avhengig av pasientutvalget mht. indikasjon og forutgående diagnostikk (Vasilakakis et al., 2019). Diffuse gastrointestinale symptomer som diaré, abdominal smerte eller oppkast, uten forutgående diagnostikk, vil heller ikke nødvendigvis ha nytte av VCE som førstevalg diagnostisk verktøy, da disse symptomene like godt kan skyldes sykdom utenfor gastrointestinalkanalen. En spesifikk indikasjon, med mistenkt makroskopisk patologi i mage-tarmslimhinnen, er derfor av betydning for den diagnostiske verdien av VCE. Hos pasienter med kronisk eller intermitterende abdominal smerte synes VCE å kunne oppdage bakenforliggende årsak i 23% av tilfellene, derav også IL, hvor andre diagnostiske metoder viste seg til å være utilstrekkelig (Yang et al., 2014). Bruk av VCE er også beskrevet i to studier vedrørende barn og GI

symptomer, der det diagnostiske utbytte beskrives til å være hhv. 85% og 95% (Antao et al., 2007) (Thomson et al., 2007). Det er også beskrevet at funn ved bruk av VCE hos barn med intestinal lymfangiektasi samsvarer med funn gjort med andre endoskopiske metoder (Wu et al., 2021) (Chamouard et al., 2006). En prospektiv studie fra 2012 vurderte verdien av double-balloon endoskopi (DBE) og VCE i diagnostisering av underliggende årsaker til PLE hos 25 voksne mennesker. I denne studien kunne årsaken til PLE identifiseres ved bruk av VCE i 76% av tilfellene. Av de åtte pasientene med IL som bakenforliggende årsak, klarte VCE å fange opp forandringer hos (6/8) 75% av pasientene (Takenaka et al., 2012). Kasusrapportene presenterer enkeltpasienter, hvor VCE med suksess har blitt brukt til å diagnostisere IL (Mönkemüller et al., 2012) (Choi et al., 2011) (van der Reijden et al., 2017) (Chamouard et al., 2006). Resterende studier fra det primære litteratursøket presenterer og sammenligner forskjellige typer VCE; og forskjellige tarmforberedelsesprotokoller i forbindelse med VCE-undersøkelse i humanmedisin (Branchi et al., 2020) (Park et al., 2010) (Adler et al., 2017). Resultater og betydning fra disse studiene diskuteres nærmere i avsnitt kapittel 7.

6.2.2 Veterinærmedisinske studier

I veterinærmedisin har VCE i kliniske studier blitt brukt til å evaluere effekten av ulike anthelmintika til å undersøke GI kanalen hos hunder med gastrointestinale blødninger; og til å evaluere effekt av fettinntak på det makroskopiske utseende av tarmmukosa. VCE har her vist seg å kunne identifisere mukosale blødninger, erosjoner, gastrointestinale masser, intestinale parasitter, avhelede intestinale ulcer, og dilaterte intestinale laktealer (Stiller et al., 2021) (Lee et al., 2011) (Lee et al., 2015) (Palermo et al., 2020). Sensitiviteten og spesifisiteten for å oppdage lesjoner i tynntarmen hos hund vha. VCE rapporteres til å være hhv. 64% og 92% (Appleyard et al., 2000). I veterinærmedisin er videokapselendoskopi for undersøkelse av tarmlesjoner hos hund stort sett utført ved hjelp av kapselen ALICAM (Infiniti Medical LLC,

Redwood City, California) (Stiller et al., 2021) (Mabry et al., 2019) (Palerme et al., 2020) (Grimes et al., 2020).

6.2.3 Studier på tvers av fagfelt

Én litteraturstudie fra 2018 påpeker at mekanismene bak proteintap over tarmen, uansett underliggende årsak, er identisk for mennesker og hunder. Studien gir en oversikt over oppbygning av lymfatisk vev, fettabsorpsjon via laktealer, underliggende årsaker til PLE hos hund og mennesker og respektiv diagnostikk og behandling. Denne studien anses som et grunnleggende utgangspunkt til å kunne overføre konklusjoner fra humanmedisin til veterinærmedisin (Craven and Washabau, 2019).

6.2.4 Studier utenfor primært litteratursøk

For å komplementere det primære litteratursøket ble det også inkludert studier som bidrar til å svare på forskningsspørsmålet, uten at disse kunne identifiseres gjennom søkestrategien beskrevet i kapittel 6. Til sammen ble 15 studier utenfor søkestrategien inkludert i diskusjonsdelen. Felles for disse er at de mangler én av hovedaspektene som undersøkes, dvs. enten videokapselendoskopi, intestinal lymfangiektasi eller hund, men de har likevel stor nytteverdi for denne oppgaven. I tillegg ble det inkludert 16 diverse kilder i innledningen, bestående av både studier, artikler, rapporter og bokkapitler som bidrar med grunnleggende informasjon om IL, diagnostikk av sykdommen og helseproblemer hos norsk lundehund.

Diskusjon

En systematisk gjennomgang av litteraturen i denne studien har vist at VCE vurderes på generell basis å være et svært nyttig diagnostisk verktøy i undersøkelsen av tynntarmen, der lesjoner av interesse forekommer i områder som ikke er tilgjengelig ved konvensjonell gastroduodenoskopi og koloskopi (Kopylov and Seidman, 2013) (Stiller et al., 2021) (Mabry et al., 2019) (Grimes et al., 2020) (van der Reijden et al., 2017) (Thomson et al., 2007) (Rivet et al., 2006) (Chamouard et al., 2006) (Antao et al., 2007). Bruk av VCE synes dermed i utgangspunktet å kunne være et nyttig diagnostisk hjelpemiddel for mulig påvisning av forandringer forenelig med IL hos klinisk friske norske lundehunder, dersom slike forandringer skulle foreligge. Vi vurderer det likevel slik at den diagnostiske verdien av VCE i å oppdage makroskopiske forandringer forenlig med IL hos klinisk friske lundehunder avhenger av flere faktorer. Dette inkluderer kapselens innebygde egenskaper til å oppdage lesjoner i tarm og forhold som forstyrrer dette; fettmengde i dietten til hunden; og sannsynligheten for at de typiske IL-lesjonene, nemlig dilaterte laktealer, faktisk indikerer en reell intestinal lymfangiektasi forenlig med patologiske forandringer. Disse faktorene diskuteres nærmere i påfølgende avsnitt.

7.1 Diagnostisk verdi av VCE

I dag er det fem selskaper som dominerer innen produksjon av videokapsler til humant bruk. Medtronic (PillCam), Intromedic (MiroCam), Olympus (EndoCapsule), JINSHAN Science & Technology Co. (OMOM), Ankon Technologies Ltd (Ankon navicam), og CapsoVision Inc (CapsoCam). (4) Innen veterinærmedisin er det i de fleste studier blitt brukt ALICAM (Infiniti Medical LLC, Redwood City, California), en type kapsel spesialisert for undersøkelser på hund. Alle kapslene følger stort sett samme oppbygning og funksjon. De er

kapselformede, med vanligvis en til to kuppelformede kameraer i hver ende. Kapslene er av omtrent samme størrelse med ca. en cm i diameter og et volum på ca. to cm³. Størrelsen begrenser både kvalitet på og kvantitet av komponentene i kapselen. Selv om produsentene de siste tiårene har fokusert på forbedring av bildekvaliteten, er den fortsatt dårligere enn ved konvensjonell endoskopi (Vasilakakis et al., 2019).

I de fleste studier er det benyttet en aksial kapseltype, som inneholder to kameraer. Resultater og konklusjoner fra den største andelen av kliniske studier baserer seg dermed på bruk av denne type kapsel. Det foreligger derimot rask utvikling innen denne diagnostiske modaliteten. CapsoVision, Saratoga, CA, har i nyere tid produsert en lateral kapseltype, CapsoVision Plus, som er unik i det at den har fire kameraer med 90 graders synsfelt fordelt i kapselen, noe som tillater 360 graders panoramasynsfelt (Vasilakakis et al., 2019). En doubling av kapselens mulighet for visualisering av tarmmukosa kan dermed muligens påvirke kapselens diagnostiske verdi. Flere komparative studier har vurdert kapslene mot hverandre og konkludert med at det ikke foreligger en signifikant forskjell i positive resultater mellom dem. Sensitivitet og spesifisitet synes å være tilsvarende god ved bruk av enten aksialt eller panoramisk kapselsystem (Branchi et al., 2020) (Pioche et al., 2014). Det kan dermed trekkes konklusjoner fra VCE studier, på tvers av kapseltype, uten risiko for undervurdering av kapslenes evne til å oppdage GI-lesjoner. ALICAM, som i stor grad benyttes i veterinærmedisin og som er en kapsel med 180 graders synsfelt, kan derfor anses å innha de samme diagnostiske kvaliteter som humane videokapsler, både aksiale og laterale.

VCE har et forsprang i forhold til konvensjonell endoskopi ved at det ved denne metoden kan tas bildeopptak av mukosa i hele tynntarmens lengde og lesjoner kan oppdages der andre diagnostiske modaliteter når fram (Dubcenco et al., 2005) (Mabry et al., 2019) (Grimes et al.,

2020) (van der Reijden et al., 2017) (Thomson et al., 2007) (Antao et al., 2007) (Chamouard et al., 2006) (Kopylov and Seidman, 2013) (Stiller et al., 2021) (Rivet et al., 2006). Dette er avgjørende for å kunne uttale seg om det foreligger IL-forandringer, da disse har vist seg å kunne forekomme fokalt i hele tynntarmens lengde (Wu et al., 2021). Det foreligger likevel utfordringer og risiko knyttet til denne type undersøkelser. Videokapslene på markedet har en batterilevetid på mellom åtte og tolv timer (Swain and Fritscher-Ravens, 2004) (Stiller et al., 2021). Klarer ikke kapselen vha. peristaltikk å passere hele tarmen innen denne tiden, vil undersøkelsen bli ufullstendig og det blir dermed behov for ytterligere VCE, eventuelt annen supplerende diagnostikk.

7.1.1 Protokoller for forberedelse til VCE

For å få best mulig resultat av en endoskopisk undersøkelse, er det viktig at tarmen er så tom som mulig. Litteratursøket vårt har vist at det foreligger et stort spekter av ulike protokoller for forberedelser før VCE. I humanmedisin synes det å være større bruk av medikamenter for å øke den diagnostiske verdien av VCE, enn i veterinærmedisin. De store forskjellene i studiene har gjort det utfordrende å konkludere med hvilken protokoll som gir best diagnostisk utfall av undersøkelsen, men vi ønsker å diskutere de ulike fordelene og ulempene ved de mest vanlige legemidlene.

Bruk av VCE har fordeler, men også store utfordringer i forhold til bruk av konvensjonell endoskopi. I forbindelse med en konvensjonell endoskopisk undersøkelse, er spyling og administrering av luft viktig for å få best mulig visualisering av mukosa. Muligheten for reeksaminering av tarmpartier ved tilbaketrekking av kameraet, er også til stede ved bruk av denne metoden (Swain and Fritscher-Ravens, 2004). Selv om det ved VCE er blitt beskrevet opptak av klare bilder, der debris på kapselen ble ført bort vha. tarmperistaltikk (Appleyard et

al., 2000), så er redusert visualisering av mukosa grunnet luftbobler, matrester og gallepigmenter en stor utfordring (Villa et al., 2006). Det hindrer en effektiv bildeopptaging og kan skjule viktige patologiske forandringer.

Faste er tidligere blitt vurdert som tilstrekkelig forberedelse, samt en 24-timers diett bestående av gjennomsiktige væsker (Niv and Niv, 2004). Faste alene er ofte tilstrekkelig for visualisering av den proksimale, men ikke den distale delen av tynntarmen, som ofte forblir affisert av debris og mørk galle fra tykktarmen (Adler et al., 2017).

I 2007 ble det publisert en reviewartikkel som antydte at avføringsmiddelet PEG (polyetylen glykol) og antiskummiddelet simetikon gir en bedre visualisering av mukosa (Mergener et al., 2007). Tidspunkt og mengde for administrering av PEG har vist seg å være avgjørende. En human studie fra 2010 konkluderte med at to liter PEG tolv timer før VCE resulterte i bedre visualitet enn faste alene (Park et al., 2010), mens det i ettertid er sett bedre visualitet ved bruk av PEG samtidig eller kort tid etter administrering av videokapselen. Det har i nyere tid blitt vurdert andre alternativer. I 2016 ble det gjort en studie som sammenlignet bruk av PEG og Picolax[®] på renslighet av distale deler av tynntarm. Visibiliteten var betydelig bedre hos gruppen som fikk Picolax[®] 60 minutter etter administrering av videokapsel enn i gruppen som fikk PEG (Adler et al., 2017).

Simetikon, et legemiddel som reduserer forekomst av gassbobler, har også blitt brukt humant til bedring av visualitet i tarmen (Albert et al., 2004) (Shiotani et al., 2007). Bruk av simetikon på hunder har derimot vært assosiert med lengre passasjetid og anses derfor som en risikofaktor for ufullstendig VCE (Stiller et al., 2021). Forlenget passasjetid synes også til å være knyttet til oral administrering av opioider, føring med et fettriakt måltid 1-2 timer før kapseladministrering (Palerme et al., 2020), og ved undersøkelse av pasienter med kronisk enteropati (Stiller et al., 2021). Kapselens passasjetid er også en utfordring når det gjelder

denne type studier, pga. begrenset levetid på batteriet. Prokinetika har vært benyttet for, om mulig, å forkorte passasjetiden, men dette har tilsynelatende ikke forbedret resultatene av VCE (Davignon et al., 2016). Det foreligger så langt vi erfarer per i dag ingen spesifikk protokoll som kan anbefales til forberedelser før VCE, verken humant eller i veterinærmedisin. Det er derfor behov for videre undersøkelse/forskning innen dette området.

7.1.2 Komplikasjoner og kontraindikasjoner

Bruk av VCE innebærer en viss risiko for komplikasjoner. Den mest vanlige komplikasjonen hos menneske synes å være kapselretensjon, definert som manglende evne til å skille ut kapselen i opptil to eller flere uker (Kopylov and Seidman, 2013) (Swain and Fritscher-Ravens, 2004). Risikoen for at dette skal inntreffe er imidlertid lav (Mabry et al., 2019) (Davignon et al., 2016) (Thomson et al., 2007). I veterinærmedisinske studier er den lengste passasjetiden for kapselen hos hund dokumentert til å være 54,5 timer (Palerme et al., 2020). Risikoen for kapselretensjon synes til en viss grad å være uavhengig av hundens vekt, og studier er utført problemfritt hos hunder med en kroppsvekt ned til 5,7 kg (Davignon et al., 2016) (Lee et al., 2011). Andre komplikasjoner inkluderer delvis eller fullstendig tarmobstruksjon og tarmperforasjon (Kopylov and Seidman, 2013) (Swain and Fritscher-Ravens, 2004), samt oppkast av kapselen (Stiller et al., 2021) (Davignon et al., 2016).

Kontraindikasjoner for bruk av VCE inkluderer blant annet kjent eller mistenkt tarmstriktur, nylig abdominal kirurgisk prosedyre, sykehistorie med tarmobstruksjon eller svelgproblemer (Kopylov and Seidman, 2013). Disse tilstandene må utelukkes før igangsetting av en VCE.

7.2 Fôrets påvirkning på forekomst av mukosaforandringer

Det har vha. VCE og abdominal ultralyd blitt beskrevet en signifikant økning i visualitet av intestinale laktealer hos friske hunder etter oral administrering av et fettriikt måltid (Palerme et al., 2020) (Pollard et al., 2013). Patofysiologien ved IL er ikke fullstendig kjent og kartlagt, men det er kjent at langkjedede fettsyrer, som er den største andelen av fettene i fôret, absorberes av lymfatiske laktealer i tarmens mukosa og transporteres videre til den venøse blodstrømmen i form av chylus (Desai et al., 2009). I humane kasusrapporter er det blitt administrert fettrike måltider før endoskopi av pasienter med mistenkt IL (Veldhuyzen van Zanten et al., 1986), og på bakgrunn av dette er det også anbefalt i veterinærlitteratur (Peterson and Willard, 2003). Utviklingen av kliniske symptomer ved primær IL vurderes imidlertid å kunne trigges av høyt fettinnhold i dietten. Denne anbefalingen vil dermed ikke vurderes for Norsk lundehund, eller pasienter med mistenkt primær IL.

IL er en sykdom som er godt kjent og til stor bekymring blant lundehundeiere. Den høye forekomsten av IL blant norske lundehunder og en risiko for utvikling av en alvorlig tarmlidelse har resultert i at Norsk Lundehund Klubb har kommet ut med en anbefaling om å fôre lundehunder med et fôr som er lavt på fettinnhold, med 15% fett eller lavere. Denne anbefalingen vurderes å virke forebyggende mot IL (Fossen, 2017). I motsetning til langkjedede fettsyrer, som utgjør størstedelen av fettene i kost, vil mellomkjedede fettsyrer absorberes og transporteres direkte til sirkulasjonssystemet (Desai et al., 2009), og vurderes på bakgrunn av dette å ikke forårsake dilatasjon av laktealer og utvikling av kliniske symptomer ved IL.

En retrospektiv studie fra 2014 undersøkte hvordan fettrestriksjon i dietten hos 24 hunder med primær IL kan påvirke prognosen og behandlingen av IL for øvrig. Studien konkluderte med at fettrestriksjoner i dietten er effektive i behandling av hunder med IL (Okanishi et al., 2014).

Det bør likevel bemerkes at hundene samtidig ble behandlet med immunsupprimerende legemidler, slik at det på bakgrunn av denne studien ikke kan trekkes konklusjoner om behandling av IL med fettfattig fôr alene. Studien har heller ikke vurdert fettfattig fôring som et forebyggende tiltak mot utvikling av IL.

På bakgrunn av hvordan fett påvirker de intestinale laktealer, og Lundehundklubbens anbefalinger, fôrer de fleste lundehundeiere hundene sine med fettfattig diett, gjerne hjemmelaget. På grunn av at fett dermed bidrar til en økt visualisering av laktealer, vil VCE av klinisk friske lundehunder, som fôres på fettfattig kost, antageligvis kunne resultere i en lav negativ prediktiv verdi. VCE som et diagnostisk verktøy i vurderingen av forekomst av intestinale laktealer i tarmmukosa kan dermed være begrenset. Denne problemstillingen tenkes å være av mindre betydning dersom hundene blir fastet i over et døgn som en del av forberedelsen før VCE (Skanche, 2022).

7.3 Sannsynlighet for at dilaterte laktealer faktisk er primær IL

Som tidligere beskrevet i avsnitt 2.3.4., kjennetegnes IL av dilaterte laktealer, makroskopisk synlig som spredte hvite foci på tuppen av tarmvilli, hvite knuter, submukosale hevelser og/eller gulhvite plakk. Det kan også forekomme multifokale granulære mukosale foci eller lymfevæske i tarmlumen (Kim et al., 2009) (Aoyagi et al., 1997) (Washabau et al., 2010) (Dossin and Lavoué, 2011). Dagens diagnostikk av primær IL baserer seg på en omfattende og kostbar utredning. Mistanken til primær IL oppstår etter at andre sannsynlige årsaker til de kliniske symptomene er blitt utelukket. For å kunne confirmere den endelige diagnosen er en histopatologisk vurdering av tarmbiopsier av essensiell betydning. En endelig bekreftelse av diagnosen primær IL kan dermed ikke stilles ved hjelp av VCE alene, da en ved denne metoden ikke får uttak av vevsbiopsier.

Det har blitt utført flere studier som har vist at VCE likevel er et nyttig verktøy i identifiseringen av intestinal lymfangiektasi både i human- og veterinærmedisin (Dubcenco et al., 2005) (Wu et al., 2021) (Mabry et al., 2019) (Grimes et al., 2020), samt til å vurdere jejunum og proksimale ileum, segmenter av tynntarmen som ikke er tilgjengelig ved konvensjonell endoskopi (van der Reijden et al., 2017) (Rivet et al., 2006) (Davignon et al., 2016) (Thomson et al., 2007). Det kan på bakgrunn av slike studier vurderes at en ved bruk av VCE kan påvise intestinal lymfangiektasi. De typiske IL-forandringene, nemlig dilaterte laktealer, kan imidlertid forekomme normalt eller forårsakes av flere patologiske tilstander i tarmen og er på bakgrunn av dette ikke patognomonisk for sykdommen primær intestinal lymfangiektasi. Andre sykdommer som sekundært kan føre til intestinal lymfangiektasi inkluderer blant annet perikarditt, intestinal neoplasi og IBD (Craven and Washabau, 2019).

En retrospektiv studie fra 2012 vurderte data fra 51 hunder som gjennomgikk resultater fra øvre GI-endoskopi og tilhørende undersøkelse av biopsier. Endoskopibilder ble vurdert for forekomst og alvorlighetsgrad av hvite foci, mukosal granularitet og tilstedeværelse av luminal lymfevæske. Disse bildene ble sammenlignet med tilhørende histopatologiske snitt. På bakgrunn av dette ble sensitivitet og spesifisitet i forbindelse med endoskopisk vurdering av mukosaforandringer i diagnostisering av IL kalkulert til henholdsvis 68% og 42%. Det synes derfor som det makroskopiske utseendet av mukosa i duodenum, og særlig forekomst av hvite foci, mangler spesifisitet og har en moderat sensitivitet ved diagnostiseringen av IL (Larson et al., 2012).

Litteratursøket vårt viser tydelig at det foreligger et godt potensial i VCE som et diagnostisk verktøy i detekteringen av IL-forandringer. Det forekommer likevel en usikkerhet rundt metodens sensitivitet og spesifisitet, i og med at en ikke med sikkerhet får visualisert absolutt hele tarmmukosa. Ved påvisning av forandringer, forenelig med IL, hos klinisk friske hunder, vil det også gjenstå en usikkerhet om dette kan være normalt forekommende eller om det

indikerer patologiske forandringer. Her vil en måtte eventuelt vurdere graden og utbredelsen.

VCE vurderes likevel som et nyttig diagnostisk hjelpemiddel til undersøkelse av IL i tarmmukosa hos lundehunder, som jo vurderes å være genetisk predisponert for primær IL.

Konklusjon

Basert på gjennomgang av relevant litteratur, innen både human- og veterinærmedisin, kan vi konkludere med at VCE kan oppdage mukosalesjoner forenlig med IL. For å finne ut om disse lesjonene er av primær eller sekundær karakter, foreligger det likevel behov for en histopatologisk vurdering. Lundehunder er genetisk predisponert for primær IL, men forekomst av makroskopiske IL-forandringer hos klinisk friske individer, er foreløpig ikke dokumentert. For at en VCE-undersøkelse skal lykkes i å oppdage lesjoner forenlig med IL, forutsettes det at slike forandringer foreligger og til enhver tid vil være synlige hos hunder som er disponert for tilstanden.

Som tidligere presentert under 3.1. foreligger det et stort behov for et non-invasivt diagnostisk verktøy, slik som VCE, for å kunne identifisere subklinisk IL hos norsk lundehund. Om en ved bruk av denne metoden lykkes i å påvise forandringer forenlig med subklinisk IL, vil en senere kunne benytte metoden for å avdekke om lundehundkryssninger har de samme forandringer som lundehund, og dermed være disponert for å utvikle klinisk sykdom. Dette vil gi verdifull informasjon i arbeidet med å selekttere hunder til videre avl innenfor Norsk Lundehund Klubbs (NLKs) krysningsprosjekt. På bakgrunn av et så stort behov, samt manglende non-invasive diagnostiske metoder, er det indisert med en klinisk studie som undersøker dette ytterligere. Våren 2022 er det, ved NMBU Dyresykehuset – smådyr satt i gang en klinisk pilotstudie, der første kandidat allerede blitt undersøkt med VCE.

Avlesningsresultater fra denne kapselen avventes.

Summary

Title: Review, Video capsule endoscopy as a diagnostic tool for detection of subclinical intestinal lymphangiectasia in the Norwegian Lundehund

Authors: Dominyka Fedorenkova, Melanie Hasse

Supervisor: Ellen Skancke, Department of Companion Animal Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine

This study is a literature review of studies that deal with the diagnostic value of videocapsule endoscopy in intestinal lymphangiectasia. The purpose of this literature study was to assess whether using videocapsuleendoscopy will make it possible to detect areas of the small bowel with intestinal lymphangiectasia in the clinically healthy Norwegian Lundehund. Since research on video capsule endoscopy (VCE) in veterinary medicine is limited, human studies were included as well. Despite the fact that the Norwegian Lundehund Club has developed a breeding strategy to reduce the prevalence of the disease, development of the primary intestinal lymphangiectasia remains the most common cause of death in the Norwegian Lundehund. However, there are no conclusive diagnostic tests, which do not require anesthesia, that can estimate the dog's IL status before developing clinical symptoms. VCE has already been used to diagnose and monitor IL in humans. In both human and veterinary medicine, cases have been described where VCE could detect mucosal changes compatible with IL, where other imaging modalities did not work. VCE has proved to be a safe diagnostic tool in dogs and it also eliminates risk factors associated with traditional imaging, namely sedation/anesthesia and possible stressful stay in a small animal clinic. The results from the literature study indicate that VCE can detect changes compatible with IL in the clinically healthy Norwegian Lundehund, as long as these are present macroscopically, not just microscopically. However, the studies show that VCE also has limitations and that the

practical implementation and preparation before capsule administration is crucial for good intestinal visualization and thus imaging of high diagnostic value.

Referanser

- ADLER, S. N., FARKASH, S., SOMPOLINSKY, Y., GAFANOVICH, I., GOLDIN, E. & BAR-GIL SHITRIT, A. 2017. A novel purgative protocol for capsule endoscopy of the small bowel produces better quality of visibility than 2 l of PEG: Timing is of the essence. *United European Gastroenterol J*, 5, 485-490.
- ALBERT, J., GÖBEL, C. M., LESSKE, J., LOTTERER, E., NIETSCH, H. & FLEIG, W. E. 2004. Simethicone for small bowel preparation for capsule endoscopy: a systematic, single-blinded, controlled study. *Gastrointest Endosc*, 59, 487-91.
- ANTAO, B., BISHOP, J., SHAWIS, R. & THOMSON, M. 2007. Clinical application and diagnostic yield of wireless capsule endoscopy in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 17, 364-70.
- AOYAGI, K., IIDA, M., YAO, T., MATSUI, T., OKADA, M., OH, K. & FUJISHIMA, M. 1997. Characteristic endoscopic features of intestinal lymphangiectasia: correlation with histological findings. *Hepatogastroenterology*, 44, 133-8.
- APPLEYARD, M., FIREMAN, Z., GLUKHOVSKY, A., JACOB, H., SHREIVER, R., KADIRKAMANATHAN, S., LAVY, A., LEWKOWICZ, S., SCAPA, E., SHOFTI, R., SWAIN, P. & ZARETSKY, A. 2000. A randomized trial comparing wireless capsule endoscopy with push enteroscopy for the detection of small-bowel lesions. *Gastroenterology*, 119, 1431-8.
- BERGHOFF, N., RUAUX, C. G., STEINER, J. M. & WILLIAMS, D. A. 2007. Gastroenteropathy in Norwegian Lundehunds. *Compend Contin Educ Vet*, 29, 456-65, 468-70; quiz 470-1.
- BRANCHI, F., FERRETTI, F., ORLANDO, S., TONTINI, G. E., PENAGINI, R., VECCHI, M. & ELLI, L. 2020. Small-bowel capsule endoscopy in patients with celiac disease, axial versus lateral/panoramic view: Results from a prospective randomized trial. *Dig Endosc*, 32, 778-784.
- CHAMOULARD, P., NEHME-SCHUSTER, H., SIMLER, J. M., FINCK, G., BAUMANN, R. & PASQUALI, J. L. 2006. Videocapsule endoscopy is useful for the diagnosis of intestinal lymphangiectasia. *Dig Liver Dis*, 38, 699-703.
- CHOI, E. H., REIDEL, W. & COYLE, W. 2011. Forty years of shortness of breath and lower extremity edema. Diagnosis: Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Gastroenterology*, 141, e6-7.
- CRAVEN, M. D. & WASHBAU, R. J. 2019. Comparative pathophysiology and management of protein-losing enteropathy. *J Vet Intern Med*, 33, 383-402.
- DAVIGNON, D. L., LEE, A. C., JOHNSTON, A. N., BOWMAN, D. D. & SIMPSON, K. W. 2016. Evaluation of capsule endoscopy to detect mucosal lesions associated with gastrointestinal bleeding in dogs. *J Small Anim Pract*, 57, 148-58.
- DESAI, A. P., GUVENC, B. H. & CARACHI, R. 2009. Evidence for medium chain triglycerides in the treatment of primary intestinal lymphangiectasia. *Eur J Pediatr Surg*, 19, 241-5.
- DOSSIN, O. & LAVOUÉ, R. 2011. Protein-Losing Enteropathies in Dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 41, 399-418.

- DUBCENCO, E., JEEJEEBHOY, K. N., PETRONIENE, R., TANG, S.-J., ZALEV, A. H., GARDINER, G. W. & BAKER, J. P. M. D. 2005. Capsule endoscopy findings in patients with established and suspected small-bowel Crohn's disease: correlation with radiologic, endoscopic, and histologic findings. *Gastrointest Endosc*, 62, 538-544.
- ELIAKIM, R. 2013. Video capsule endoscopy of the small bowel. *Curr Opin Gastroenterol*, 29, 133-9.
- ESPELIEN, I., GAUTUN, H. & WAGTSKJOLD, L. 2021. Norsk Lundehund Klubbs krysningsprosjekt. *Hundesport*, 122, 16-19.
- ESPELIEN, I. S. 2013. The History and the future of the Norwegian Lundehund - the Puffin Dog. *Journal of the International Society for Preservation of Primitive Aboriginal Dogs*, 37-62.
- FLESJÅ, K. & YRI, T. 1977. Protein-losing enteropathy in the Lundehund. *J Small Anim Pract*, 18, 11-23.
- FOSSEN, R. 2017. IL - Intestinal Lymfangiektasi [Online]. Available: <http://lundehund.no/index.php/helse-og-for/lundehundens-helse/mage-tarmproblemer/il-intestinal-lymfangiektasi> [Accessed 12.05.2022].
- GRIMES, M., COHEN, T. & POMRANTZ, J. S. 2020. Jejunal Lesion Identified at a Previous Anastomosis Site in a Dog Using Capsule Endoscopy. *J Am Anim Hosp Assoc*, 56, 30-33.
- HEILMANN, R. M., PADDOCK, C. G., RUHNKE, I., BERGHOFF, N., SUCHODOLSKI, J. S. & STEINER, J. M. 2011. Development and analytical validation of a radioimmunoassay for the measurement of alpha1-proteinase inhibitor concentrations in feces from healthy puppies and adult dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*, 23, 476-485.
- HEILMANN, R. M., PARNELL, N. K., GRÜTZNER, N., MANSELL, J., BERGHOFF, N., SCHELLENBERG, S., REUSCH, C. E., SUCHODOLSKI, J. S. & STEINER, J. M. 2016. Serum and fecal canine α 1-proteinase inhibitor concentrations reflect the severity of intestinal crypt abscesses and/or lacteal dilation in dogs. *Vet J*, 207, 131-139.
- KIM, J. H., BAK, Y. T., KIM, J. S., SEOL, S. Y., SHIN, B. K. & KIM, H. K. 2009. Clinical significance of duodenal lymphangiectasia incidentally found during routine upper gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy*, 41, 510-5.
- KOPYLOV, U. & SEIDMAN, E. G. 2013. Clinical applications of small bowel capsule endoscopy. *Clin Exp Gastroenterol*, 6, 129-137.
- KULL, P. A., HESS, R. S., CRAIG, L. E., SAUNDERS, H. M. & WASHABAU, R. J. 2001. Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic characteristics of intestinal lymphangiectasia in dogs: 17 cases (1996-1998). *J Am Vet Med Assoc*, 219, 197-202.
- LANDSVERK, T. & GAMLEM, H. 1984. Intestinal lymphangiectasia in the Lundehund. Scanning electron microscopy of intestinal mucosa. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand A*, 92, 353-62.
- LARSON, R. N., GINN, J. A., BELL, C. M., DAVIS, M. J. & FOY, D. S. 2012. Duodenal endoscopic findings and histopathologic confirmation of intestinal lymphangiectasia in dogs. *J Vet Intern Med*, 26, 1087-92.
- LEE, A. C., EPE, C. & BOWMAN, D. D. 2015. Determination of anthelmintic efficacy against *Toxocara canis* in dogs by use of capsule endoscopy. *Vet Parasitol*, 212, 227-31.
- LEE, A. C., EPE, C., SIMPSON, K. W. & BOWMAN, D. D. 2011. Utility of capsule endoscopy for evaluating anthelmintic efficacy in fully conscious dogs. *Int J Parasitol*, 41, 1377-83.

- LEVIN, M. S. 2003. Miscellaneous diseases of the small intestine. In: T., Y., A., A. D. & N., K. (eds.) *Textbook of gastroenterology*. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- MABRY, K., HILL, T., MARKS, S. L. & HARDY, B. T. 2019. Use of video capsule endoscopy to identify gastrointestinal lesions in dogs with microcytosis or gastrointestinal hemorrhage. *J Vet Intern Med*, 33, 1964-1969.
- MERGENER, K., PONCHON, T., GRALNEK, I., PENNAZIO, M., GAY, G., SELBY, W., SEIDMAN, E. G., CELLIER, C., MURRAY, J., DE FRANCHIS, R., RÖSCH, T. & LEWIS, B. S. 2007. Literature review and recommendations for clinical application of small-bowel capsule endoscopy, based on a panel discussion by international experts. Consensus statements for small-bowel capsule endoscopy, 2006/2007. *Endoscopy*, 39, 895-909.
- METZGER, J., PFAHLER, S. & DISTL, O. 2016. Variant detection and runs of homozygosity in next generation sequencing data elucidate the genetic background of Lundehund syndrome. *BMC genomics*, 17, 535-535.
- MURPHY, K. F., GERMAN, A. J., RUAUX, C. G., STEINER, J. M., WILLIAMS, D. A. & HALL, E. J. 2003. Fecal alpha1-proteinase inhibitor concentration in dogs with chronic gastrointestinal disease. *Vet Clin Pathol*, 32, 67-72.
- MÖNKEMÜLLER, K., FRY, L. C. & HEIDUK, M. 2012. A child with diarrhea and recurrent otitis. *Gastroenterology*, 142, 432, 677.
- NAGAHARA, T., OHNO, K., NAGAO, I., NAKAGAWA, T., GOTO-KOSHINO, Y., TSUBOI, M., CHAMBERS, J. K., UCHIDA, K., TOMIYASU, H. & TSUJIMOTO, H. 2022. Association between intestinal lymphangiectasia and expression of inducible nitric oxide synthase in dogs with lymphoplasmacytic enteritis. *J Vet Med Sci*, 84, 20-24.
- NIV, Y. & NIV, G. 2004. Capsule endoscopy: role of bowel preparation in successful visualization. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 39, 1005-1009.
- NORSK LUNDEHUND KLUBB. 2014. *Rasespesifikk avlsstrategi (RAS) for Norsk Lundehund* [Online]. Available: <https://www.nkk.no/getfile.php/132148-1528360463/Filer/RAS/RAS/Norsk%20lundehund%20RAS%20v1.pdf> [Accessed].
- OKANISHI, H., YOSHIOKA, R., KAGAWA, Y. & WATARI, T. 2014. The clinical efficacy of dietary fat restriction in treatment of dogs with intestinal lymphangiectasia. *J Vet Intern Med*, 28, 809-17.
- PALERME, J. S., SILVERSTONE, A., RIEDESEL, E. A., SIMONE, K. M. & POMRANTZ, J. S. 2020. A pilot study on the effect of fat loading on the gastrointestinal tract of healthy dogs. *J Small Anim Pract*, 61, 732-737.
- PARK, S. C., KEUM, B., SEO, Y. S., KIM, Y. S., JEEN, Y. T., CHUN, H. J., UM, S. H., KIM, C. D. & RYU, H. S. 2010. Effect of Bowel Preparation with Polyethylene Glycol on Quality of Capsule Endoscopy. *Dig Dis Sci*, 56, 1769-1775.
- PETERSON, P. B. & WILLARD, M. D. 2003. Protein-losing enteropathies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 33, 1061-82.
- PIOCHE, M., VANBIERVIET, G., JACOB, P., DUBURQUE, C., GINCUL, R., FILOCHE, B., DAUDET, J., FILIPPI, J. & SAURIN, J. C. 2014. Prospective randomized comparison between axial- and lateral-viewing capsule endoscopy systems in patients with obscure digestive bleeding. *Endoscopy*, 46, 479-84.
- POLLARD, R. E., JOHNSON, E. G., PESAVENTO, P. A., BAKER, T. W., CANNON, A. B., KASS, P. H. & MARKS, S. L. 2013. Effects of corn oil administered orally on conspicuity of ultrasonographic small intestinal lesions in dogs with lymphangiectasia. *Vet Radiol Ultrasound*, 54, 390-397.

- RIVET, C., LAPALUS, M. G., DUMORTIER, J., LE GALL, C., BUDIN, C., BOUVIER, R., PONCHON, T. & LACHAUX, A. 2006. Use of capsule endoscopy in children with primary intestinal lymphangiectasia. *Gastrointest Endosc*, 64, 649-50.
- ROBERTSON, K. D. & SINGH, R. 2022. Capsule Endoscopy. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.
- ROSSI, G., GAVAZZA, A., VINCENZETTI, S., MANGIATERRA, S., GALOSI, L., MARCHEGIANI, A., PENGO, G., SAGRATINI, G., RICCIUTELLI, M. & CERQUETELLA, M. 2021. Clinicopathological and Fecal Proteome Evaluations in 16 Dogs Presenting Chronic Diarrhea Associated with Lymphangiectasia. *Vet Sci*, 8.
- SHIOTANI, A., OPEKUN, A. R. & GRAHAM, D. Y. 2007. Visualization of the Small Intestine Using Capsule Endoscopy in Healthy Subjects. *Digestive Diseases and Sciences*, 52, 1019-1025.
- SKANCKE, E. 01.05.2022 2022. RE: Samtale med førsteamanuensis Ellen Skancke ved NMBU.
- STILLER, J., DEFARGES, A. M., BRISSON, B. A., BERSENAS, A. M. E. & PEARL, D. L. 2021. Feasibility, complications, and quality of visualization using video capsule endoscopy in 40 dogs with overt or questionable gastrointestinal bleeding. *J Vet Intern Med*, 35, 1743-1753.
- SUTHERLAND-SMITH, J., PENNINCK, D. G., KEATING, J. H. & WEBSTER, C. R. 2007. Ultrasonographic intestinal hyperechoic mucosal striations in dogs are associated with lacteal dilation. *Vet Radiol Ultrasound*, 48, 51-7.
- SWAIN, P. & FRITSCHER-RAVENS, A. 2004. Role of video endoscopy in managing small bowel disease. *Gut*, 53, 1866-1875.
- TAKENAKA, H., OHMIYA, N., HIROOKA, Y., NAKAMURA, M., OHNO, E., MIYAHARA, R., KAWASHIMA, H., ITOH, A., WATANABE, O., ANDO, T. & GOTO, H. 2012. Endoscopic and imaging findings in protein-losing enteropathy. *J Clin Gastroenterol*, 46, 575-80.
- THOMSON, M., FRITSCHER-RAVENS, A., MYLONAKI, M., SWAIN, P., ELTUMI, M., HEUSCHKEL, R., MURCH, S., MCALINDON, M. & FURMAN, M. 2007. Wireless capsule endoscopy in children: a study to assess diagnostic yield in small bowel disease in paediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 44, 192-7.
- VAN DER REIJDEN, S. M., VAN WIJK, M. P., JACOBS, M. & DE MEIJ, T. G. J. 2017. Video Capsule Endoscopy to Diagnose Primary Intestinal Lymphangiectasia in a 14-Month-Old Child. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 64, e161.
- VASILAKAKIS, M., KOULAOUZIDIS, A., YUNG, D. E., PLEVRIS, J. N., TOTH, E. & IAKOVIDIS, D. K. 2019. Follow-up on: optimizing lesion detection in small bowel capsule endoscopy and beyond: from present problems to future solutions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 13, 129-141.
- VELDHUYZEN VAN ZANTEN, S. J., BARTELSMAN, J. F. & TYTGAT, G. N. 1986. Endoscopic diagnosis of primary intestinal lymphangiectasia using a high-fat meal. *Endoscopy*, 18, 108-10.
- VIGNES, S. & BELLANGER, J. 2008. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet journal of rare diseases*, 3, 5-5.
- VILLA, F., SIGNORELLI, C., RONDONOTTI, E. & DE FRANCHIS, R. 2006. Preparations and prokinetics. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 16, 211-20.
- WALDMANN, T. A., STEINFELD, J. L., DUTCHER, T. F., DAVIDSON, J. D. & GORDON, R. S., JR. 1961. The role of the gastrointestinal system in "idiopathic hypoproteinemia". *Gastroenterology*, 41, 197-207.

- WASHABAU, R. J., DAY, M. J., WILLARD, M. D., HALL, E. J., JERGENS, A. E., MANSELL, J., MINAMI, T. & BILZER, T. W. 2010. Endoscopic, biopsy, and histopathologic guidelines for the evaluation of gastrointestinal inflammation in companion animals. *J Vet Intern Med*, 24, 10-26.
- WU, J., HUANG, Z., JI, M., JIANG, Z., WANG, Y., TANG, Z. & HUANG, Y. 2021. The diagnostic value of capsule endoscopy in children with intestinal lymphangiectasia. *Rev Esp Enferm Dig*, 113, 765-769.
- YANG, L., CHEN, Y., ZHANG, B., CHEN, C., YUE, M., DU, J., YU, C. & LI, Y. 2014. Increased diagnostic yield of capsule endoscopy in patients with chronic abdominal pain. *PLoS One*, 9, e87396.

Vedlegg

Vedlegg 1

9. Nyere forskning for diagnostisering av IL

Siden intestinal lymfagiectasi er utfordrende å diagnostisere, forskes det stadig på forskjellige markører, hjelpemidler og tester som muliggjør en mindre invasiv og krevende diagnostikk.

Forskning fra de siste seks årene i dette feltet presenteres under dette avsnittet.

9.1.1. Nitrogenoksid syntase

I desember 2021 ble det publisert en studie som undersøkte om nitrogenoksid syntase (iNOS) ekspresjon i cellene er økt i biopsier med en IL-positiv histopatologisk diagnose i forhold til biopsier med et histopatologisk negativt diagnose for IL. Tanken bak denne hypotesen var at nitrogenoksid bidrar til dilatasjon av lymfatiske kar, og dermed måtte ha økt forekomst i vev som viser histopatologiske IL-forandringer. Studien kunne ikke vise en signifikant forskjell i iNOS ekspresjonen mellom IL-positive og IL-negative vev, slik at at nitrogenoksidproduksjonen ikke assosieres til å være en del av patogenesen til IL hos hunder (Nagahara et al., 2022).

9.1.2. Fecal proteome evaluering

I oktober 2021 publisertes en studie fra Italia mulige diagnostiske markører hos 16 hunder med IL. Alle hunder presenterte med kronisk diaré og med en histopatologisk diagnose som bekreftet IL. Studien undersøkte molekyler i serum og feces som mulige markørene for IL, derav C-reaktivt protein (CRP) og serumbakterielt lipopolysakkarid (LPS) som en indirekte indikator for proinflammatorisk aktivitet, spaltet cytokeratin 18 (cCK18) som markør for epitelial apoptose, serumcitrullin som indikator for intestinal absorpsjon og zonulin som markør for integriteten av tarmbarrieren. I tillegg ble det utført en undersøkelse av proteinsammensetningen i feces (fecal proteome) hos IL-pasienter (16 hunder) og kontrollgruppen (7 hunder). Serumkonsentrasjoner av LPS, CRP og cCK18 var signifikant forøkt i IL-gruppen i forhold til kontrollgruppen. Det ble ikke funnet noen forskjeller i serumcitrullin konsentrasjonen. Zonulin viste seg å være forøkt i både feces og serum i IL-gruppen. Til tross for at det ble funnet signifikante forskjeller mellom IL-gruppen og kontrollgruppen, er disse molekylene ikke nok til å kunne diagnostisere IL, da disse molekyler er generelle indikatorer for enteropartier og det mangler en sammenligning mellom hunder med IL og hunder med andre årsaker til PLE. Fecal proteom evaluering viste tre proteiner hos IL-gruppen, som tidligere ikke ble funnet hos friske hunder, eller hunder som lider av food-responsive diaré. Men også her mangler det sammenligning av feces proteinsammensetningen hos IL-hunder og hunder med annen årsak til PLE. Resultater i denne studien er et skritt mot mulig indentifisering av nye sykdomsmarkører, men behøver mer utdypende forskning (Rossi et al., 2021).

9.1.3. Serum og fekal canine α 1-proteinase inhibitor

α 1-proteinase inhibitor (α 1PI) er et akutfaseprotein som beskytter vev mot enzymer som er en del av forskjellige betennelsesprosesser. Proteinet kan måles i serum og i feces og kan

dermed anses som indikator for betennelsesprosesser i mage-tarmkanalen. Økt fekal α 1-proteinase inhibitor-konsentrasjoner har blitt rapportert hos hunder med uttalt IBD eller IL (Murphy et al., 2003) og hos Soft Coated Wheaten Terrier med en familiær forekomst av PLE, før kliniske symptomer oppstår. En studie fra 2016 undersøkte sensitiviteten og spesifisiteten til canine α 1-proteinase inhibitor i serum og feces og ratio mellom disse for å indikere alvorlighetsgraden av intestinale kryptabscesser og lacteal dilatasjon. Det viste seg at serum og fekal α 1PI, og ratio imellom disse, kan skille mellom hunder med moderat eller alvorlig gastrointestinale kryptabscess/lakteal dilatasjon og hunder med bare milde eller ingen slike lesjoner med moderat sensitivitet (56–92 %) og spesifisitet (67–81 %). Studien konkluderer med at serum-og fekale α 1PI-konsentrasjoner gjenspeiler alvorlighetsgraden av intestinale kryptabscesser/lakteal dilatasjon og at måling av fekal α 1PI er av høy spesifisitet for gastrointestinalkanalene og kan dermed brukes for å diagnostisere proteintap over tarmveggen (Heilmann et al., 2016). Studien påpeker moderat sensitivitet og spesifisitet av α 1PI for å detektere forandringer forenlig med minst moderat sykdom. Det vil si at subkliniske tilfeller av IL ikke faller inn under disse kriteriene. Allikevel er det rapportert økt forekomst av fekal α 1PI hos Soft Coated Wheaten Terrier med en familiær forekomst av PLE, før kliniske symptomer oppstår, noe som videre kan styrke en teori om at fekal α 1PI også kan være forøkt hos subkliniske tilfeller av IL hos norske lundehunder (Heilmann et al., 2011). Undersøkelse av serum og fekal α 1PI hos disse er dermed et interessant, mulig diagnostisk hjelpemiddel, som bør forskes videre på.

Vedlegg 2

RAS-avlsstrategi ved Norsk Lundehund Klubb

<https://www.nkk.no/getfile.php/132148->

[1528360463/Filer/RAS/RAS/Norsk%20lundehund%20RAS%20v1.pdf](https://www.nkk.no/getfile.php/132148-1528360463/Filer/RAS/RAS/Norsk%20lundehund%20RAS%20v1.pdf)

