

DEMODIKÓZA MÝTŮ ZBAVENÁ?

Demodikóza je jednou z chorob, jíž se pevně drží hned několik chovatelských mýtů či polopravd. Ačkoliv názory předních odborníků na její příčiny, patogenezí, formy a jejich význam i léčbu se již mnoho let v zásadě shodují, v chovatelském prostředí se často tradují do značné míry nepoučené a často velmi radikální názory. Pokud se tyto mýty a polopravdy v některém klubu či kynologické organizaci stanou dogmaty, mohou významně a někdy nesmyslně ovlivnit celý chov dotčeného plemene. Jaký je tedy současný pohled na demodikózu?



Demodikóza jako choroba

Demodikóza je onemocnění způsobené přemnožením parazitů rodu Demodex, tedy trdníků, u psů nejčastěji druhu Demodex canis, méně často Demodex injai.¹ Ti obývají vlasové váčky, z nichž vyrůstají chlupy. Za určitých okolností může dojít k jejich přemnožení. To má za následek podráždění, rozšíření a poškození vlasového váčku, zánětlivou reakci² a vypadnutí chlupu. Krátkosrstí psi a některá plemena (šarpej, lhasa-apso, stafordšířští bulteriéři a teriéři, mops) a jsou k demodikóze náchylnější než jiná.³

Tradičně se rozeznávají dvě hlavní formy demodikózy. Jejich rozlišení je velmi důležité:

1) Lokalizovaná forma

Vyskytuje se hlavně u mladých zvířat do 18 měsíců, často se objevuje u odrůstajících štěňat kolem 3.-6. měsíce věku. Projevuje se nejčastěji jedním nebo několika málo okrouhlými, vyčesanými okrsky kůže o průměru kolem 1-2 cm, nejčastěji v obličejí, na předloktích nebo jinde po těle. Někdy se objeví brýlovitá ztráta chlupů kolem očí nebo vylínání za ušima, postiženy mohou být i tlapky. U dlouhosrstých plemen lze onemocnění snadno přehlédnout. Ve více jak 90 % případů lokalizované demodikózy příznaky spontánně a bez jakékoliv léčby v řádu několika týdnů až měsíců vymizí. Jen velmi vzácně přechází lokalizovaná forma do formy generalizované.

2) Generalizovaná forma

Vyskytuje se nejčastěji u dospělých psů. Přemnožený demodex se šíří do okolí, ostrůvky holé kůže postupně splývají. Na poškozených místech se začnou množit bakterie, kvasinky či plísně, objevuje se mokrání, puchýřky, vředy a strupy. Z narušeného kožního povrchu se bakterie či jejich toxiny mohou dostat do celého organismu, rozvíjí se septický stav, který v těžkých případech může skončit i smrtí zvířete. Psa nezabíjí sám demodex, umírá na komplikace, jejichž vznik umožnilo jeho přemnožení.

Stanovení hranice mezi lokalizovanou a generalizovanou formou může být někdy obtížné. Dále zmiňovaná skupina vědců navrhla v roce 2012 považovat demodikózu za lokalizovanou, pokud jsou přítomny maximálně čtyři lysinky, jejichž průměr nepřesahuje 2,5 centimetru.⁴

Demodex a hostitel

Demodex canis je už několik desetiletí považován za součást běžného psího mikrobiomu – jakési „zoologické zahrádky“ na kůži psů. Příbuzné druhy se vyskytují u koček,^{5 6} volně žijících⁷ i hospodářských⁸ zvířat i u člověka.^{9 10} Rada dřívějších prací prováděných různou metodikou (seškraby z několika plošek kůže, vytrhávání chlupů z nejčastějších míst výskytu, kožní biopsie apod.) prokázala jeho výskyt vesměs u méně než 10 % zdravých psů.^{11 12 13 14 15} Španělská studie, publikovaná v roce 2011 a založená na přímém průkazu DNA demodexe v kožních vzorcích¹⁶, již prokázala jeho přítomnost u 17,6 % psů. Nenechte se zmást zdánlivě malými čísly: kožní vzorky je z pochopitelných důvodů možno odebrat vždy jen z několika míst kožního povrchu psa. Je to podobné, jako mapovat výskyt medvědů v Beskydech na základě jednorázového průzkumu několika malých území – museli byste mít štěstí, abyste medvědy právě tam zrovna zastihli, přesto v Beskydech žijí.

Lidská i psí kůže, jakkoliv se prostým okem zdá být krásně hladká a napjatá, se pod mikroskopem i při nevelkém zvětšení jeví jako velmi zvrásněná, u psa navíc hustě zalesněná, krajina s povrchem podobným oraništi. V zákoutích, údolích a úžlabinách této krajiny kvete bohatý a rozmanitý život. Daří se tu řadě saprofitů i parazitů - bakteriím, kvasinkám, plísním, roztočům a další „havěti“. Například u člověka žije na kůži víc jak 1.000 druhů bakterií ze 200 rodů.^{17 18} Někteří „obyvatelé“, např. právě demodex, žijí také v propastech kolem z hlubších vrstev vyrůstajících vlasů a chlupů. Sprchováním, koupelí, mýdlem i kartáčem sice smeteme obyvatele hřebenů, horských vrcholů i některých úbočí, v údolích však život pokračuje téměř nerušeně. Hustota obyvatel na centimetr čtvereční je tu pěkně vysoká. Tuto zoologickou zahrádku bychom sice mohli téměř zničit třeba dlouhodobou koupelí v desinfekčním roztoku, nicméně bychom ji jednak záhy získali zpět od jiných lidí, z oblečení a z okolí, jednak bychom si vlastně ublížili. Potřebujeme ji, protože nám pomáhá chránit tělo před nájezdy nežádoucích vetřelců i před nepříznivými vlivy okolí. Mezi jednotlivými druhy se za normálních okolností vytváří - podobně jako mezi druhy ve volné přírodě - dynamická rovnováha, která brání dlouhodobému přemnožení jednoho druhu na úkor druhého. Tuto rovnováhu paradoxně může narušit např. nadměrně časté mytí mýdly a saponáty. Jen na okraj - také člověk je osídlen demodexem, druhy Demodex folliculorum a Demodex brevis,¹⁹ a tento demodex byl dlouho v podezření, že může být původcem či spolupůvodcem akné.

Demodex a jeho šíření

Demodex se přenáší z feny na štěňata již v prvních dnech jejich života.²⁰ To je naprosto logické - fena je prvním a po několik týdnů jediným psem, který je se štěňaty ve styku, a tudíž předá potomstvu prakticky celé osazenstvo své „zoologické zahrádky“. Má-li se nicméně za prokazané, že demodex je přítomen u většiny zdravé psí populace, předá jej štěňatům také valná většina fen. Přenos mezi dospělými zvířaty nebyl prokázán. I zde je třeba si uvědomit, jak obtížný by takový průkaz byl. Má-li „své“ demodexe většina psů, nedá se prakticky dokázat, že zrovna tohoto jedince si vyměníli. Demodex nepřežívá mimo vlasový váček dlouho, pokud ale psi žijí ve smečce, sdílejí své pelíšky, spí jeden přes druhého a vzájemně o sebe pečují, nelze hypotetický přenos jednoznačně vyloučit.

Demodex a dědičnost

Často slyšíme, především v chovatelských kruzích, rezolutní větu, že demodikóza je dědičná. Již při základních znalostech genetiky je zřejmé, že v takto holé podobě jde o tvrzení nesmyslné. Dědit lze pouze to, co je organismu vlastní. Trudník je samostatný tvor, členovec, patřící do třídy pavoukovců. Má jednoduché končetiny a může se sám, byť omezeně, pohybovat, množí se pohlavně přes vajíčko a larvu. Věta, že blechy jsou dědičné, by většině z nás připadala přinejmenším podivná, tvrzení o dědičnosti demodexe málokdo ihned popře.

Co pravděpodobně dědit lze, ovšem nijak jednoduše, je schopnost jedinců s různými znaky v genotypu vytvářet na kůži více či méně příznivé prostředí (fyzikální, chemické, imunochemické apod.) pro život a množení demodexe či jiných parazitů. V posledních desetiletích byla publikována řada prací, které zkoumaly současný výskyt demodikózy a dílčích anomálií v imunitním systému,²¹ vztah k imunofenotypu,²² leukocytárním antigenům,²³ biochemii,²⁴, dokonce k pravidelnosti preventivní veterinární péče apod. V některých sice byla statisticky prokázána určitá souvislost, jednoznačná konkrétní příčina však nalezena nebyla (to samozřejmě neplatí v případech, kdy je imunitní systém prokazatelně poškozen jiným onemocněním). V poslední době se zdá, že k demodikóze by mohli být náchylnější psi s určitým typem tzv. psích leukocytárních antigenů, jmenovitě DLA třídy II.²⁵

Věc je nutno chápat jinak: podobně jako jsou někteří lidé s určitými znaky v genotypu při spolupůsobení určitých vnějších okolností náchylnější k určitým onemocněním,²⁶ mohou i psi s různým genotypem být méně schopni účinně odolávat některým nemocem. Někdo plíseň nohou prostě nechytí, jiný se s ní trápí celý život; na někoho komáři nejdou, zatímco jiný je jimi vyhledáván. Podobně tomu může být i u psů. Tato problematika je však natolik složitá a dosud málo probádaná, že z ní nelze vyvozovat jednoznačné vědecké, natož chovatelské, závěry.

Demodex a imunita

Jaká je vůbec schopnost organismu vypořádat se s parazitem, jakým je demodex? Demodex je vyšší, mnohobuněčný a samostatný organismus s plně vyvinutými vlastními orgány a vlastním metabolismem, nezávislým na metabolismu hostitele. Je asi 15x větší než makrofág, největší bílá krvinka, zhruba 40x větší než T-lymfocyt a 300x větší než streptokok (bakterie). Žije ve vlasovém folikulu a mazových žlázkách, tedy víceméně na kůži (ektoparazit), nikoliv uvnitř tkání, neku-li uvnitř buněk. Živí se zřejmě kožním mazem a odumřelými buňkami folikulů. Organismus psa nedokáže demodexe tak jednoduše zabít a odstranit jako třeba bakterii. Jeho možnosti jej aktivně zlikvidovat jsou podobně omezené jako v případě vši, blechy nebo klíštěte. Možná ještě omezenější - demodex ani jeho vývojová stadia se neživí krví hostitele a také nevstupují do krevního oběhu. Imunitní systém psa proto nemůže využít takové mechanismy, jako právě u klíštěte, kde do krve vylučuje protilátky ničící střešní sliznici klíšťat (dnes se využívají v dobytčích vakcínách proti klíšťatům).

Povrchové struktury demodexe a jeho vývojových stadií, jakož i jeho výměšky, jsou organismem identifikovány jako cizorodé látky, antigeny. Kontakt parazita s buňkami folikulu proto aktivuje bílé krvinky, především T-lymfocyty, a vyvolává reaktivní zánětlivou reakci. Přitom se do vlasového váčku vylučují protilátky a další látky, které vytvářejí chemické a fyzikální prostředí, které demodexům nevyhovuje nebo jim přímo škodí, odrazuje je od pobytu a znesnadňuje přežití jejich vajíček a larev. To je velice komplexní reakce a podílí se na ní řada faktorů. Demodex je nicméně schopen se proti reakci organismu do určité míry „obrnit“ a existují dokonce náznaky, že je schopen ji aktivně oslabit.²⁷
^{28 29} Výsledkem je tedy už zmíněná dynamická rovnováha: organismus sice není sto demodexe šmahem vyhubit, ale za normálních podmínek je schopen jej udržet pod kontrolou. Teprve, když je imunitní systém z nějakého důvodu oslaben, nestihá tuto rovnováhu udržet a může se rozvinout demodikóza. Demodex prostě využije příležitosti. Experimentálně se už podařilo vyvolat demodikózu u myši s potlačenou buněčnou imunitou, na které byly přeneseny štěpy z kůže psa.³⁰

Imunitní systém psa se v prvním roce života stále vyvíjí a dozrává. V některých fázích rychlého růstu a dospívání je tak vytížen, že nestihne demodexe úplně uhlídat. Ten se místně přemnoží, což se projeví lokalizovanou formou demodikózy. Když se organismus vypořádá se svým překotným vývojem, poradí si vesměs i s demodexem a příznaky demodikózy vymizí.

Demodikóza, hlavně generalizovaná, se samozřejmě může objevit také u zvířat, jejichž imunitní systém je zdevastován jiným celkovým onemocněním nebo jeho radikální léčbou. Zde je samozřejmě na místě léčba demodikózy, ale především základního onemocnění. Lokalizovaná forma se může vyvinout například i kolem místa injekčního vpichu, nejčastěji po aplikaci kortikoidů, které potlačí imunitní reakci v bezprostředním okolí.

Demodex a současná medicína

V dubnu 2012 byla v časopisu *Veterinary Dermatology* publikována zásadní práce mezinárodní skupiny autorů pod vedením mnichovského profesora Ralfa S. Müllera s názvem „Léčba demodikózy u psů: doporučené postupy pro klinickou praxi 2011“ (Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice guidelines).³¹ Spoluautory jsou veterinární specialisté z Francie, Španělska, Švédska, USA, Kanady a Austrálie. Práce je mimořádná především proto, že důsledně vychází z principů medicíny

založené na důkazech (Evidence Based Medicine), což je praxe v humánní medicíně běžná, ve veterinární však dosud poměrně ojedinělá. Publikace velmi dobře doplňuje práci „Demodikóza – víc než jen jedno onemocnění?“ (Die Demodikose - Mehr als nur eine Erkrankung?, 2003)³² profesora Hanse J. Kocha z německého Birkenfeldu, která určitě patří k nejlepším přehledným článkům o demodikóze, přístupným i laické veřejnosti, v posledním desetiletí.



Prof. Dr. med. vet. Ralf S. Müller - profesor veterinární dermatologie, Ludwig-Maximiliánova Univerzita v Mnichově, vedoucí oddělení dermatologie a alergologie Kliniky malých zvířat při veterinární fakultě tamtéž, emeritní docent veterinární dermatologie na Koloradské státní univerzitě v USA, pracoval na klinikách v Německu, USA, Austrálii; autor řady publikací, více než 400 přednášek po celém světě.



Prof. Dr. med. vet. Dr. h.c. Hans J. Koch – mimořádný profesor veterinární dermatologie, držitel čestného doktorátu Univerzity v Bernu, zakladatel a majitel Veterinární kliniky v Birkenfeldu, Německo, zakladatel a člen správní rady Evropské školy postgraduálních veterinárních studií při Univerzitě v Lucemburku (ESAVS), emeritní prezident Evropské akademie veterinární dermatologie (ECVD); autor řady publikací, více než 300 přednášek na třech kontinentech.

Mnichovská studie shrnuje a vyhodnocuje dosavadní publikované poznatky o demodikóze, jejích projevech a patogenezi, diagnostických a léčebných metodách. Přináší i určitá doporučení pro chovatelskou praxi a především navrhuje optimální léčebný postup pro jednotlivé formy demodikózy a její komplikace. Léčba generalizované demodikózy samozřejmě patří do rukou veterinárního lékaře a nebudeme se jí zde proto zabývat.

Pro běžného majitele či chovatele je však zajímavé doporučení k léčbě lokalizované demodikózy. V souladu s faktem, že většina případů lokalizované demodikózy sama odezní, doporučují vědci provádět pouze 1x týdně koupel za použití šampónu obsahujícího chlorhexidin nebo benzoylperoxid. Obě látky mají především dezinfekční účinek, zabrání tedy vzniku druhotné infekce a mokvání na postižených místech. Samozřejmě je třeba zhodnotit, zda je pes řádně živěn, odčervěn a je o něj všestranně dobře postaráno, případně zjednat nápravu. Použití látek hubících přímo demodexe (amitraz, milbemycin, moxidektin, ivermektin, doramektin a další) nicméně není součástí doporučení. Je to logické i proto, že tyto látky nejsou neškodné a mohou mít závažné vedlejší účinky,^{33 34 35} bez genetického vyšetření psa často těžko předvídatelné.³⁶ Samozřejmě je třeba psa sledovat, a pokud se onemocnění zhoršuje nebo dlouhodobě nelepší, vyhledat veterinárního lékaře.

Demodex a chov

V chovatelských, někdy i odborných, kruzích se tvrdošijně drží při životě tvrzení, že jakýkoliv pes, u kterého se objevila jakákoliv forma demodikózy, má být vyloučen z chovu. Zkušení chovatelé o tom někdy diskutují, nezkušení majitelé štěňat s lokalizovanou demodikózou propadají čirému zoufalství.

Doporučení mnichovské skupiny je nanejvýš opatrné a konzervativní, přesto mnohem méně dogmatické. Neodvíjí se přímo od věku či rozsahu onemocnění, ale od nezbytnosti léčby. „Tam, kde je demodikóza omezena na jednu nebo několik oblastí těla a neovlivňuje celkový zdravotní stav psa, je přípustné použít pouze antimikrobiální šampóny a upustit od specifické léčby zaměřené přímo na demodexe. Pokud se však onemocnění zhoršuje natolik, že je specifická antiparazitární léčba nezbytná, doporučujeme zabránit dalšímu rozmnožování zvířete kastrací.“

Profesor Koch se vyjadřuje přímo k lokalizované formě demodikózy a její dědičnosti. „Lokalizovaná demodikóza u mladých psů ... není podle současného stavu vědeckého poznání dědičná. Žádné vyloučení z chovu není u této formy demodikózy na místě.“

Lokalizovaná demodikóza u mladých psů není podle současného stavu vědeckého poznání dědičná. Žádné vyloučení z chovu není u této formy demodikózy na místě. (H. J. Koch)

Pokud se onemocnění zhoršuje natolik, že je specifická antiparazitární léčba nezbytná, doporučujeme zabránit dalšímu rozmnožování zvířete kastrací.
(R. S. Müller a kol.)

Jde o doporučení velmi logická. Jestliže v souladu se současným vědeckým názorem připustíme, že sem tam nějakého demodexe má většina psů, pak jej ve skutečnosti má i většina štěňat. Vyloučíme-li z chovu štěně, které samo překonalo drobnou lokalizovanou demodikózu, ostatní štěňata demodexe stejně budou mít. Není prokázáno, že by se onemocnění v dospělosti častěji vrátilo právě u štěňat, která měla v „dětství“ lokalizovanou demodikózu. Naopak – nelze vyloučit, že takové štěně potlačením demodikózy v mládí vytrénovalo svůj imunitní systém natolik, že může v dospělosti demodexe držet na uzdě lépe než štěňata, která lokalizovanou juvenilní demodikózu neměla.

Vlastně nejde o nic nového – podobný přístup zaujímá už dlouho většina moderních veterinářů i řada poučených chovatelských klubů. Váha výše uvedených doporučení však spočívá v tom, že je formulovali přední veterinární odborníci z různých končin světa, navíc na základě kritické analýzy dosavadních dílčích vědeckých poznatků. Kdo s těmito pány bude chtít polemizovat, nevystačí s dojmy, ale bude muset přinést hodně pádné argumenty.

Shrnutí a podtrženo

Demodikóza je nepochybně nepříjemné, nikoliv však neléčitelné onemocnění. Zcela zásadní je rozlišovat juvenilní lokalizovanou a generalizovanou formu. Objeví-li se, především u štěněte nebo mladého psa, lokalizovaná forma demodikózy, stačí jej sledovat a jednou týdně vykoupat za použití antimikrobiálního šampónu. Pokud onemocnění po několika týdnech až měsících vymizí, není třeba uvažovat o vyloučení psa či feny z chovu. Teprve u generalizované formy demodikózy, která vyžaduje intenzivní antiparazitární terapii, není chov na místě a je vhodné zvíře kastrovat. U generalizované formy je také vždy třeba pátrat po jiném závažném onemocnění.

30.5.2012

MUDr. Karel Benda

Literatura:

- ¹ Desch CE, Hillier A., Demodex injai: a new species of hair follicle mite (Acari: Demodecidae) from the domestic dog (Canidae), J Med Entomol. 2003 Mar;40(2):146-9
- ² Day MJ., An immunohistochemical study of the lesions of demodicosis in the dog, J Comp Pathol. 1997 Feb;116(2):203-16
- ³ Plant JD, Lund EM, Yang M., A case-control study of the risk factors for canine juvenile-onset generalized demodicosis in the USA, Vet Dermatol. 2011 Feb;22(1):95-9. doi: 10.1111/j.1365-3164.2010.00922.x. Epub 2010 Aug 12
- ⁴ Mueller, R. S., Bensignor, E., Ferrer, L., Holm, B., Lemarie, S., Paradis, M. and Shipstone, M. A. (2012), Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice guidelines. Veterinary Dermatology, 23: 86–e21. doi: 10.1111/j.1365-3164.2011.01026.x
- ⁵ Willoughby K., Demodex mite in a cat, Vet Rec. 1989 Feb 11;124(6):152
- ⁶ Beale K., Feline demodicosis: a consideration in the itchy or overgrooming cat, J Feline Med Surg. 2012 Mar;14(3):209-13
- ⁷ Desch CE, Andrews JJ, Baeten LA, Holder Z, Powers JG, Weber D, Ballweber LR., New records of hair follicle mites (Demodecidae) from North American Cervidae, J Wildl Dis. 2010 Apr;46(2):585-90
- ⁸ Fleischer P, Lukesová D, Skrivánek M, Hofírek B, Stursa I., First report of demodicosis in goats in the Czech Republic, Vet Med (Praha). 1996 Sep;41(9):289-93
- ⁹ Elston DM, Demodex mites: facts and controversies, Clin Dermatol. 2010 Sep-Oct;28(5):502-4
- ¹⁰ Lacey N, Ní Raghallaigh S, Powell FC., Demodex mites - commensals, parasites or mutualistic organisms?, Dermatology. 2011;222(2):128-30. Epub 2011 Jan 11
- ¹¹ Henpf-Olschewski, C., Has every dog with healthy skin demodex mites? Histological investigation of skin samples, Berlin, Freie Univ., Diss., 1988
- ¹² Fondati A, De Lucia M, Furiani N, Monaco M, Ordeix L, Scarpella F., Prevalence of Demodex canis-positive healthy dogs at trichoscopic examination, Vet Dermatol. 2010 Apr;21(2):146-51. Epub 2009 Aug 24
- ¹³ Löwenstein, M., Kutzer, E., Vorkommen von Demodex-Milben bei klinisch hautgesunden Hunden und Katzen, Mitt. Österr. Ges.Tropenmed. Parasitol. 15 (1993), 61-66
- ¹⁴ Yi-Zhou Chen, Rui-Qing Lin, Dong-Hui Zhou, Hui-Qun Song, Fen Chen, Zi-Guo Yuan, Xing-Quan Zhu, Ya-Biao Weng, Guang-Hui Zhao, Prevalence of Demodex infection in pet dogs in Southern China, African Journal of Microbiology Research Vol. 6(6), pp. 1279-1282, 16 February, 2012
- ¹⁵ Tsai Y-J, Chung W-C, Wang L-C, Ju Y-T, Hong C-L, Tsai Y-Y, Li Y-H, Wu Y-L. 2011. The dog mite, Demodex canis: Prevalence, fungal co-infection, reactions to light, and hair follicle apoptosis. Journal of Insect Science 11:76 available online: insectscience.org/11.76

- ¹⁶ Ravera, I., Altet, L., Francino, O., Bardagí, M., Sánchez, A., Ferrer, L., Development of a real-time PCR to detect *Demodex canis* DNA in different tissue samples, *Parasitol. Res.*, Vol. 108, No. 2 (2011), 305-308, DOI: 10.1007/s00436-010-2062-0
- ¹⁷ Grice EA, Segre JA., The skin microbiome, *Nat Rev Microbiol.* 2011 Apr;9(4):244-53
- ¹⁸ Grice, E.A., Kong, H. H., Conlan, S., Deming, C.B., Davis, J., Young, A. C., NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard, G. G., Blakesley, R. W., Murray, P. R., Green, E.D., Turner, M. L., Segre J.A., Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome, *Science.* 2009 May 29; 324(5931): 1190–1192, doi: 10.1126/science.1171700
- ¹⁹ Lacey N, Kavanagh K, Tseng SC., Under the lash: *Demodex* mites in human diseases, *Biochem (Lond).* 2009 Aug 1;31(4):2-6
- ²⁰ Greve JH, Gaafar SM., Natural transmission of *Demodex canis* in dogs, *J Am Vet Med Assoc.* 1966 May 1;148(9):1043-5
- ²¹ Singh SK, Dimri U, Sharma MC, Sharma B, Saxena M., Determination of CD4+ and CD8+ T cells in the peripheral blood of dogs with demodicosis, *Parasitology.* 2010 Nov;137(13):1921-4. Epub 2010 Jul 12
- ²² Caswell JL, Yager JA, Parker WM, Moore PF., A prospective study of the immunophenotype and temporal changes in the histologic lesions of canine demodicosis, *Vet Pathol.* 1997 Jul;34(4):279-87
- ²³ Huisinga M, Failing K, Reinacher M., MHC class II expression by follicular keratinocytes in canine demodicosis--an immunohistochemical study, *Vet Immunol Immunopathol.* 2007 Aug 15;118(3-4):210-20. Epub 2007 Jun 7
- ²⁴ Dimri U, Ranjan R, Kumar N, Sharma MC, Swarup D, Sharma B, Kataria M., Changes in oxidative stress indices, zinc and copper concentrations in blood in canine demodicosis, *Vet Parasitol.* 2008 Jun 14;154(1-2):98-102. Epub 2008 Mar 18
- ²⁵ It V, Barrientos L, López Gappa J, Posik D, Díaz S, Golijow C, Giovambattista G., Association of canine juvenile generalized demodicosis with the dog leukocyte antigen system, *Tissue Antigens.* 2010 Jul;76(1):67-70. Epub 2010 Mar 14
- ²⁶ Engelhardt KR, Grimbacher B., Mendelian traits causing susceptibility to mucocutaneous fungal infections in human subjects, *J Allergy Clin Immunol.* 2012 Feb;129(2):294-305; quiz 306-7
- ²⁷ Singh SK, Dimri U, Sharma MC, Swarup D, Sharma B, Pandey HO, Kumari P., The role of apoptosis in immunosuppression of dogs with demodicosis, *Vet Immunol Immunopathol.* 2011 Dec 15;144(3-4):487-92. Epub 2011 Aug 17
- ²⁸ Barriga OO, al-Khalidi NW, Martin S, Wyman M., Evidence of immunosuppression by *Demodex canis*, *Vet Immunol Immunopathol.* 1992 Apr;32(1-2):37-46
- ²⁹ Toman M, Svoboda M, Rybníček J, Krejčí J, Faldyna M, Bárta O., Immunosuppression in dogs with pyoderma and/or demodicosis, *Vet Med (Praha).* 1997 Oct;42(10):299-306
- ³⁰ Caswell, J. L., Yager, J. A., Barta, J. R., Parker W., Establishment of *Demodex canis* on canine skin engrafted onto scid-beige mice, *J. Parasitol.* 82 (6), 1996, p. 911-915
- ³¹ Mueller, R. S., Besignor, E., Ferrer, L., Holm, B., Lemarie, S., Paradis, M. and Shipstone, M. A. (2012), Treatment of demodicosis in dogs: 2011 clinical practice guidelines. *Veterinary Dermatology*, 23: 86–e21. doi: 10.1111/j.1365-3164.2011.01026.x
- ³² Koch, H. J. (2003), Die Demodikose - Mehr als nur eine Erkrankung? *Tierärztliche Klinik Birkenfeld: Fachabteilungen, Dermatologie, Wichtige Hauterkrankungen von A – Z*, www.tierklinik-birkenfeld.de, k=30
- ³³ Hugnet C, Buronrosse F, Pineau X, Cadore JL, Lorgue G, Berny PJ., Toxicity and kinetics of amitraz in dogs, *Am J Vet Res.* 1996 Oct;57(10):1506-10
- ³⁴ Proudfoot AT., Poisoning with amitraz, *Toxicol Rev.* 2003;22(2):71-4
- ³⁵ Merola VM, Eubig PA., Toxicology of avermectins and milbemycins (macrocylic lactones) and the role of P-glycoprotein in dogs and cats, *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2012 Mar;42(2):313-33, vii.
- ³⁶ Barbet JL, Snook T, Gay JM, Mealey KL., ABCB1-1 Delta (MDR1-1 Delta) genotype is associated with adverse reactions in dogs treated with milbemycin oxime for generalized demodicosis, *Vet Dermatol.* 2009 Apr;20(2):111-4. Epub 2008 Dec 18