



Voor gezonde katten en honden

Stichting FelCan



FelCan Hondendag

18 september 2010

Faculteit Diergeneeskunde, Utrecht

- **Cardiologie**
- **Gedrag**
- **Regeneratieve Geneeskunde**
- **Voortplanting**
- **Voeding**



Universiteit Utrecht



Programma

09.30 Ontvangst

10.00 Dr. Herman Egberink, voorzitter. *Welkom en inleiding*

10.05 Dr. Viktor Szatmari (Specialist Cardiologie, Faculteit Diergeneeskunde, Utrecht): *Het screenen op erfelijke hartafwijkingen bij de hond: feit en fictie*

10.50 Dr. Bonne Beerda (Dierwetenschapper, Departement of Animal Sciences, Wageningen University): *Angst en agressie, emoties en hun rol in (ongewenst) gedrag van honden.*

11.30 Pauze

12.00 Auke C. Schaefers-Okkens (Specialist Voortplanting, Faculteit Diergeneeskunde, Utrecht): *Voorkoming van de loopsheid bij honden, waarom, hoe en wanneer?*

12:45 Uitreiking FelCan Award 2010 voor beste onderzoekstage geneeskunde der hond.

13.00 Lunch

13.45 Presentatie winnaar FelCan Award Onderzoek Geneeskunde der Hond 2010

14.00 Drs. Ronald Corbee (Specialist in Opleiding Klinische Voeding bij Gezelschapsdieren, Faculteit Diergeneeskunde Utrecht): *Obesitas: een welvaartsziekte bij de hond.*

14.45 Dr. Louis Penning (Wetenschappelijk Medewerker, Faculteit Diergeneeskunde, Utrecht): *Regeneratieve diergeneeskunde; toekomstperspectieven van een nieuw vakgebied.*

15.30 Einde dag

Het screenen op erfelijke hartafwijkingen bij de hond: feit en fictie

Dr. Viktor Szatmari (Specialist Cardiologie, Faculteit Diergeneeskunde, Utrecht):

Het screenen op erfelijke hartafwijkingen bij de hond: feit en fictie

Dr. Viktor Szatmari
Europees dierenarts-specialist
Cardiologie der Gezelschapsdieren
[Diplomate ECVIM-CA (Cardiology)]

Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren
Utrecht

Wat is screening?

- “Zoeken naar een ziekte bij een individu, die geen symptomen van die ziekte vertoont.”

Wat is het nut van screening?

- Zo vroeg mogelijk de ziekte te kunnen behandelen (aangeboren aandoeningen!)
- Alleen gezonde pups verkopen (aankoopkwestie!)
- Fokken met gezonde dieren (zonder verborgen hartziektes!): gezonde nakomelingen

Wat is een erfelijke ziekte?

- “Een aandoening die van generatie op generatie kan worden doorgegeven door een afwijking in de genen.”

Wat is geen erfelijke ziekte?



<http://www.allhealthys.com/wp-content/uploads/2009/01/smoking-pregnant-woman.gif>

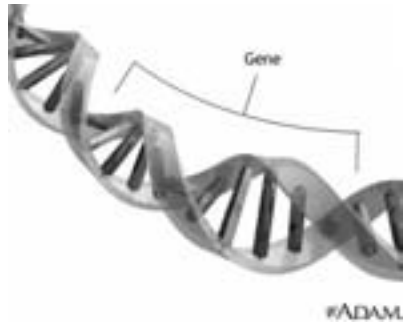
Hoe weten we wat erfelijk is?



Een aandoening komt vaker voor bij een ras of in een familie.

<http://www.bluestonecavaliers.com/images/Cavalier-Family.jpg>

Is het afwijkende gen bekend?



<http://www.tppnews.nl/health/18aGenes.jpg>

Ideale screening: DNA-test



http://www.jenagen.de/uploads/images/Vaterschaftstest-anleitung_004.jpg

Alleen bij 2 ziektes van 2 rassen ...

Dilatatieve cardiomyopathie
bij de Portugese waterhond



<http://www.theportugueseborderdog.com/waterdog.jpg>

Aritmogene rechter ventrikel cardiomyopathie
bij de Boxer



http://dogtime.com/system/gallery_picture/147/huge/Boxer_1_picture.jpg?12759452

Op welke leeftijd kan men een erfelijke aandoening ontdekken?

- Het hangt af van de aandoening

Kunnen erfelijke hartafwijkingen bij een pup vastgesteld worden?



- Niet altijd, want niet alle erfelijke aandoeningen zijn aangeboren!

<http://www.repsca.org.au/assets/images/complaints/puppies.gif>

Wat is het verschil tussen aangeboren en verkregen erfelijke hartafwijkingen?



<http://shirrehan.be.wordpress.com/2009/06/haap-1/tekst.jpg>

Aangeboren hartafwijkingen:
al op 6 weken leeftijd vast te stellen
(vóór de verkoop van de pup!)



Hoe kan een aangeboren
hartafwijking vastgesteld worden?



<http://flickrphotos.fes.wordpress.com/2009/06/keep-flickrimg>

De meeste aangeboren
hartafwijkingen veroorzaken een
hartruis



Wie is het met deze stelling eens?

“Als de pup geen klachten heeft,
is de hartruis onschuldig.”

Merkt de eigenaar iets aan een pup
met een aangeboren hartafwijking?

- Vaak niet bij de aankoop (6-8 weken)!
- Wel op een latere leeftijd (enkele maanden of zelfs jaren), maar dan is het vaak te laat om iets te doen!

Een voorbeeld: aangeboren
aortastenose



<http://www.pdsa12.com/chen/Bauer%20Puppies.jpg>

Waar vindt u een dierenarts cardioloog specialist?



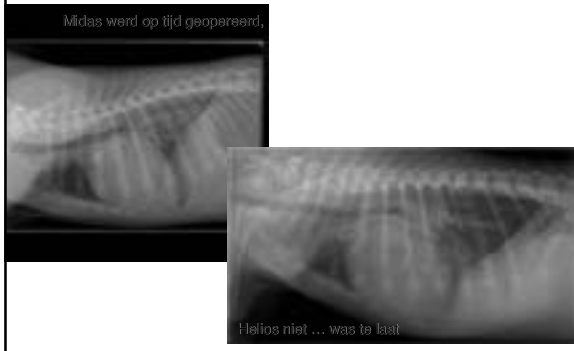
Doorsturen naar een specialist: afwachten of zo snel mogelijk?



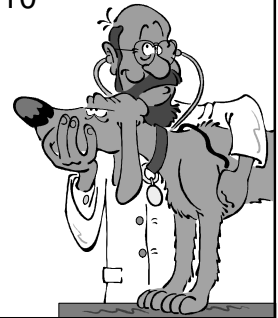
Helios
en
Midas



Hoe vroeger hoe beter



CONCLUSIE: screening voor aangeboren hartziektes in 2010



Is dit optimaal?

- Een cardioloog nodig om de ziekte te identificeren
- Gezonde dragers zijn niet te identificeren bij recessieve overerving
- De manier van overerving is onbekend



TOEKOMST: DNA-test uit bloed of slijmvlies



Verkregen erfelijke hartaandoeningen

Hoe vroeg kan men verkregen erfelijke hartaandoeningen ontdekken?



Het probleem:

- aanleg is aangeboren, maar ...
- ... de ontwikkeling van de ziekte duurt erg lang (5-10 jaren)

Twee voorbeelden van verkregen hartaandoeningen

Een verkregen erfelijke hartziekte: klepdegeneratie bij de Cavalier



http://cavalierspuppyblog.com/files/ks_20puppies_202.jpg

Er is geen hartruis bij de pup, ...



http://cavalierspuppyblog.com/files/ks_20puppies_202.jpg

... maar *elke* Cavalier ouder dan 10 jaar heeft wel een hartruis door een lekkende hartklep!

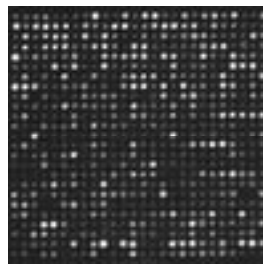


http://www.atrib.edu.au/tribmagazine/archive/08_Spring/magazine/Fall05PartingShot.jpg

Wat is het doel van de screening als ze allemaal de ziekte krijgen?



TOEKOMST:
De oorzaak (genetische mutatie) van de ziekte te vinden!



<http://www.zoox.com/wp-content/uploads/2010/08/microarray.jpg>

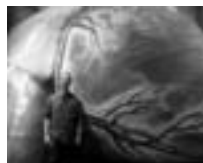
Is elke hartziekte met een fonendoscoop vast te stellen?



❌ Nee! Neem b.v. de dilatatieve cardiomyopathie.

http://www.firdlight-ent.com/files/2009/03/earhosepic_250x251.jpg

Dilatatieve cardiomyopathie (DCM)



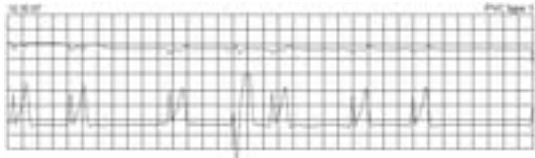
Waarom is screening voor DCM moeilijk?

- ❌ Treedt op oudere leeftijd op: betrouwbaarder naarmate hond ouder is
- ❌ Veroorzaakt niet per se een hartruis of ritmestoornis
- ❌ Een cardioloog specialist is nodig voor de diagnose (Holter-ECG & echocardiogram)

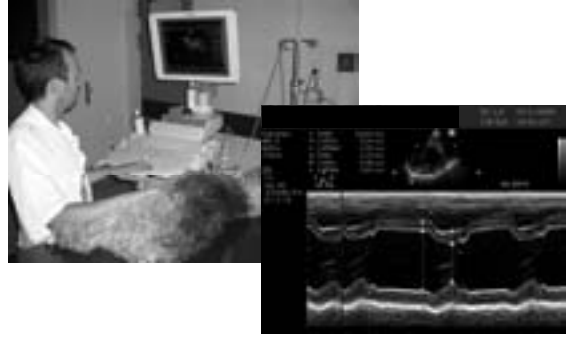
Holter-ECG (24-uur hartfilmpje) voor DCM screening



Holter-ECG:
hoeveel afwijkende slagen per dag?



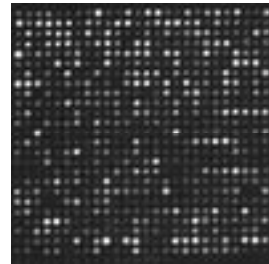
Screening: Holter-ECG... in combinatie
met een hart echo



Is een Dobermann van 6 jaar met
een normale Holter-ECG en
echocardiogram
vrij van DCM?

- We weten het niet.
- De ziekte kan altijd nog later komen!

TOEKOMST:
De oorzaak (genetische mutatie)
van de ziekte te vinden!



<http://www.xen0na.com/wp-content/uploads/2010/08/microarray.jpg>

Hoe loopt de screening nu in NL?

- Niet, of niet goed
- Afhankelijk van de rasvereniging, maar geen ras wordt verplicht gescreend
- Voor geen hartziekte is het verplicht
- Als screening wel plaatsvindt, gebeurt het zelden door een specialist
- Geen centrale database
- Geen genetisch (DNA) onderzoek aan gekoppeld

Zonder genetisch (DNA) onderzoek
komen we nergens!



<http://iabc.guim.co.uk/wp-images/GuardianPictures/2009/11/17/125848274465/Genetic-Research-001.jpg>

Wat hebben we nodig voor een betere toekomst?

- DNA (bloedmonster) van honden met en zonder de ziekte, samen met de stamboom
- Medewerking van de rasvereniging, fokkers en eigenaren
- Cardioloog specialisten (ECVIM diplomates)
- Genetici
- Geld
- Ondersteuning door de Raad van Beheer
- Centrale database
- Internationaal gestandaardiseerde screening protocollen
- Follow-up informatie (over het individuele dier en nakomelingen) centraal verzamelen

LUPA-project



www.eurolupa.org

Angst en agressie, emoties en hun rol in (ongewenst) gedrag van honden

Dr. Bonne Beerda (Dierwetenschapper, Department of Animal Sciences, Wageningen University)

Angst en agressie, emoties en hun rol in (ongewenst) gedrag van honden




On the biology of aggression



ANIMAL SCIENCES GROUP
Bonne Beerda, ASG-WUR, ADP chair
coordinator ethology education

Asymmetries in resource value and resource holding power

Measures: first attack, dominance


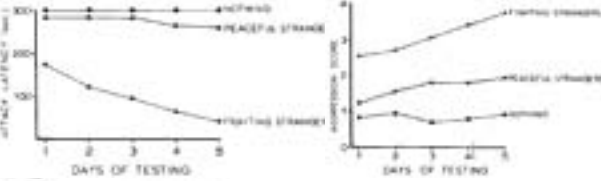


Expecting 1 versus 5 food items
Differing in size (30-50%)
Small fish expecting 5 items versus big ones expecting 1
Experience...

Dugatkin LA and Ohlson S 1990.
Anim. Behav. 39:802-804.

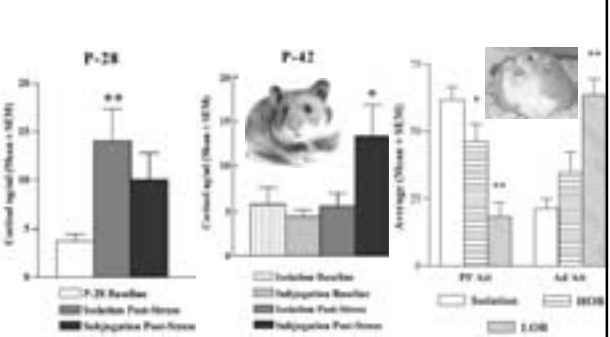
Effects of witnessing fights on early age

Deghett V.J. 1975 Behav Biol 13:291-300

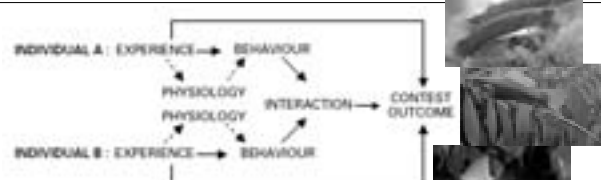
ANIMAL SCIENCES GROUP

Fighting experience




Womack JC & Delville Y. 2003.
Physiol. Behav. 80:303-308

Fighting experience, changes in actual or perceived ability




Relative importance



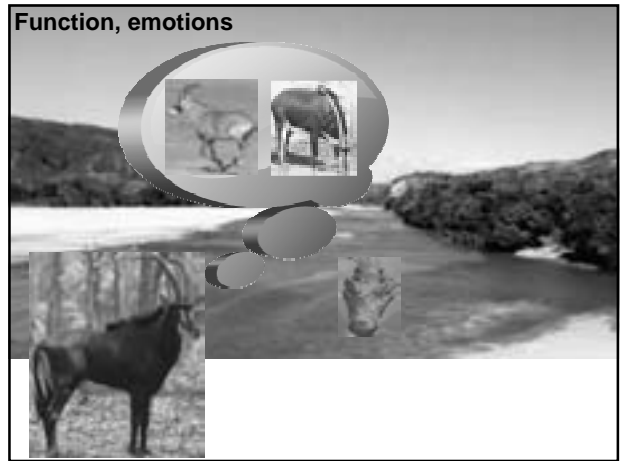
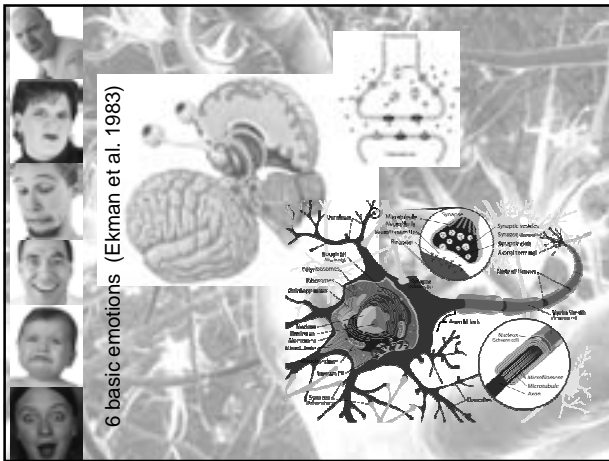
ANIMAL SCIENCES GROUP

Aftermath effects of aggression (winning)

- Active/responsive
- Readiness to compete, with high intensity
- Territorial behaviour
- Rapid return to baseline of corticosteroid levels
- No depression of testosterone levels
- Rapid dissipation of increased serotonin metabolism
- Metabolic cost...



ANIMAL SCIENCES GROUP



Dog bites

US; 18 per 1000 persons per yr, 3 seek medical help
NL (human to dog ratio = 9, i.e. half of the US); 8 / 1000 / yr, 3 seek medical help (Cornelissen and Hopster, 2009)
UK; 230,000 emergency department attendances / yr (1990), risen by 59% over last decade

ANIMAL SCIENCES GROUP

1040 canine aggression cases; Animal Behavior Clinic (Barcelona School of Veterinary Medicine)

~50% aggression problems (2/3♂, 1/3♀)

Complaints; owner-directed ~40%, unfamiliar people ~20%, other dogs ~35%

Table 1. The established diagnosis categories.

Diagnosis category	Target	Context	Provoke
Social conflict	Family members	Status related interactions	Offensive/Defensive (Ambivalent)
most common diagnosis; 35%			
Submissive aggression towards people	Unfamiliar people	Approaching/Manipulation	Defensive
Offensive aggression towards people	Unfamiliar people	Approaching/Manipulation	Offensive
Aggression towards people	Aggression towards people	Aggression towards people	Aggression towards people
Social intraspecific aggression	Dogs living in the same household	Status related interactions	Offensive/Defensive (Ambivalent)
Submissive aggression towards dogs	Unfamiliar dogs	Approaching	Defensive
Offensive aggression towards dogs	Unfamiliar dogs	Approaching	Offensive
Aggression towards dogs	Unfamiliar dogs of the same gender	Approaching	Offensive

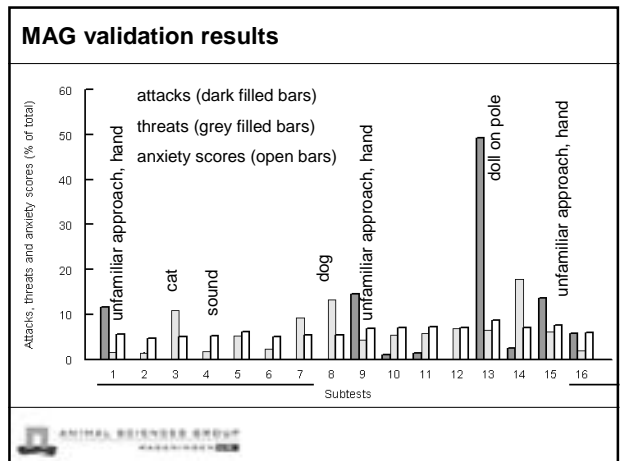
Fatjo J et al. 2007. J Vet Behav 2: 158-165

ANIMAL SCIENCES GROUP

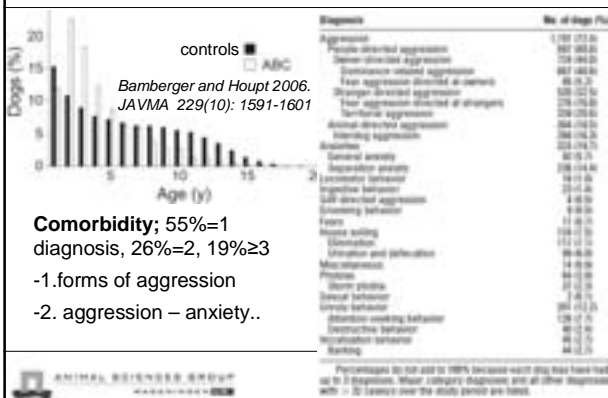
SAB (MAG) test

- Standardization
- Reliability
 - Test
 - Observers
 - Internal consistency
- Validity
 - Test (sensitivity/specificity)
 - Construct (f.e. trait aggression, fear)
- Feasibility of the test (including animal welfare)

ANIMAL SCIENCES GROUP



1,644 dogs evaluated at the Animal Behavior Clinic at Cornell University (1991-2001)



MAG validation results

Outcomes of 479 SAB-test records, including 345 dogs, relative to owner reports on the dogs' biting history.

		Owner reports	
		Bite a human at least once	Has never bitten a human
SAB test outcomes	Largely, missed or bit at least once	37*	40*
	Never largely, missed or bit	114*	248*

*true positives (TP); †false positives (FP); ‡false negatives (FN); § true negatives (TN)

Sensitivity (SE = TP / (TP + FN)) = 0.33 (95% CI 0.26 to 0.40)
 Specificity (SN = TN / (TN + FP)) = 0.81 (95% CI 0.76 to 0.85)
 Accuracy = 0.64

SE and SN readily improved, but at the cost of the other..

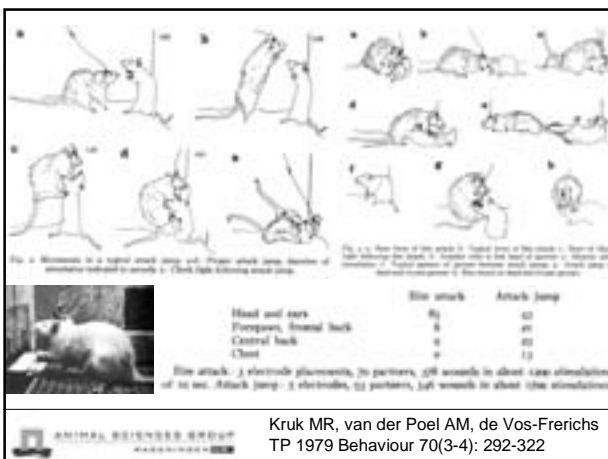
Conclusions

- SAB-test useful instrument, but aggressive dogs that are **not fearful** may remain **undetected**
- recommendation: **risk assessment based on more detailed information** on a dog's (MAG) behaviour; not a pass-fail judgement but purpose specific use
- Refine or include new subtests to **target different forms of aggression**

Neuroendocrine markers associated with stress and aggression



Summers C.H. and Winberg S. 2006. J. Exp. Biol. 209: 4581-4589



Kruk MR, van der Poel AM, de Vos-Frerichs TP 1979 Behaviour 70(3-4): 292-322

Behavioural elements involving physical contact with an albino Wistar male rat, observed in 4 sham-operated CPB-W/E rats

Behavioural element	Mean frequency/ Rat/Session	Behavioural element	Mean frequency/ Rat/Session
Investigate	45.4	Aggressive posture	3.8
Aggressive groom	22.1	Over	5.0
Parry	11.2	Under	5.2
Sideways	10.8	Pull	2.7
Kick	10.1	Crouch	0.5
Self	9.8	Submit	0.4

Observations during 8 sessions of 30 minutes' duration (2 sessions per week). Mean number behavioural elements per rat per session.

Kruk MR, van der Poel AM, de Vos-Frerichs TP 1979 Behaviour 70(3-4): 292-322

Hormones and Behaviour

Carney D.R. and Mason M.F. 2010 J Exp Social Psychol 46: 668-671

"trolley problem" Thomson 1976

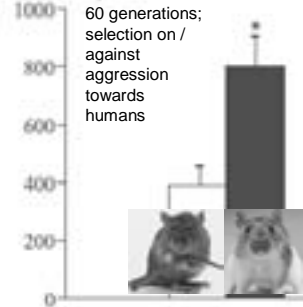


High-testosterone individuals take tough and costly decisions

Aggression and central serotonin

Startle response

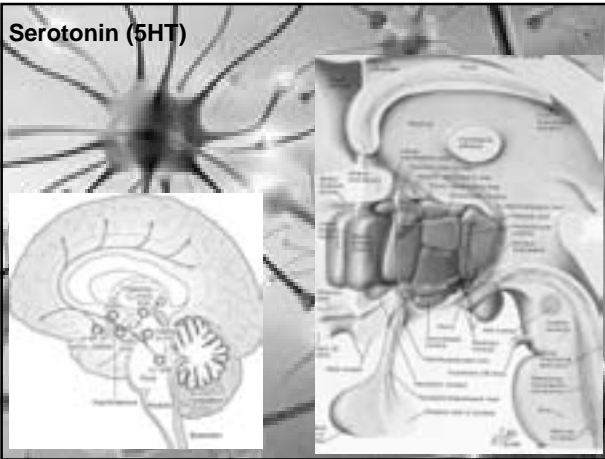
60 generations; selection on / against aggression towards humans



Serotonin levels and sensitivity decreased in the brain of rats selected for high aggression towards humans

Naumenko et al. 2009. Bulletin of Exp Biol Medicine 147(1): 81-83

Serotonin (5HT)



Regulation of instrumental and reactive aggression

Triple balance model of emotion proposed by Van Honk and Schutter (2006).

↑ testosterone/cortisol ratio; sensitivity to reward relative to punishment

↓ communication between emotional (sub-cortical, amygdala) and cognitive (cortical, OMPFC) systems

↓ cortisol reduces right-sided dominance of PFC; less fear is learned and experienced.

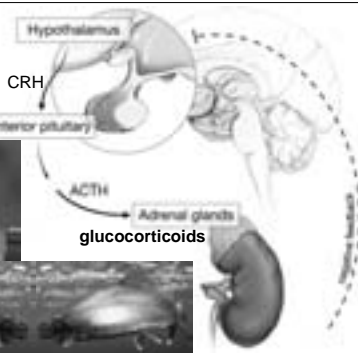
Salivary Testosterone / Cortisol ?



Terburg et al. 2009. Int J Law Psychiatry 32:216-223

Glucocorticoids

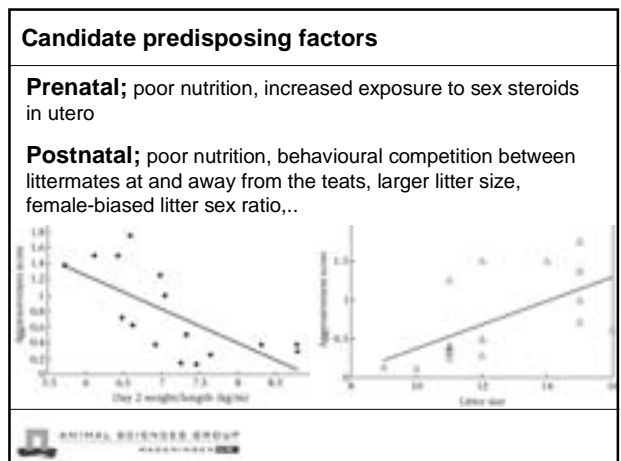
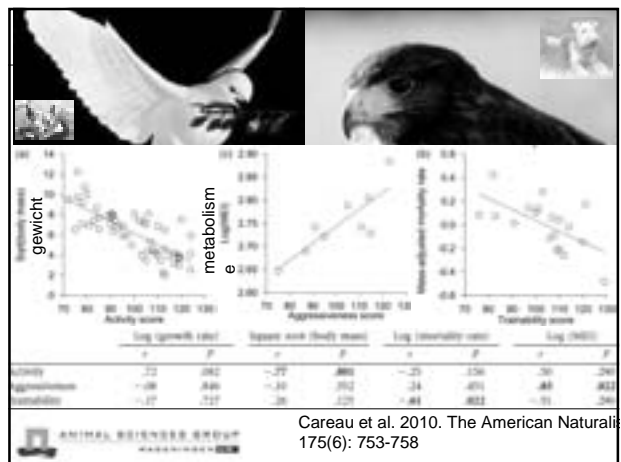
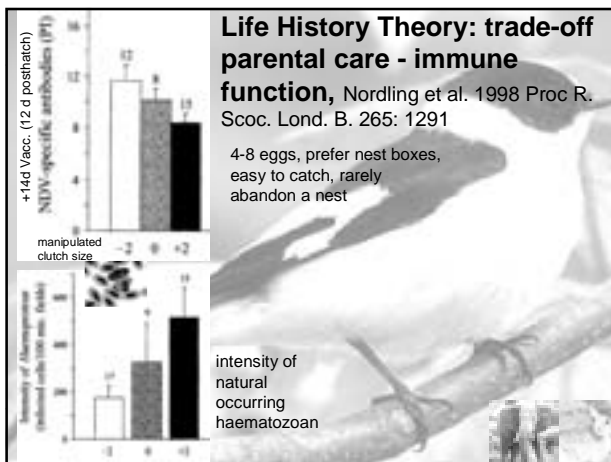
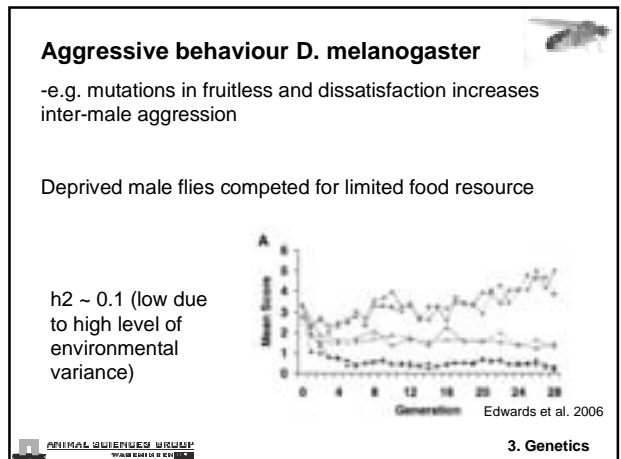
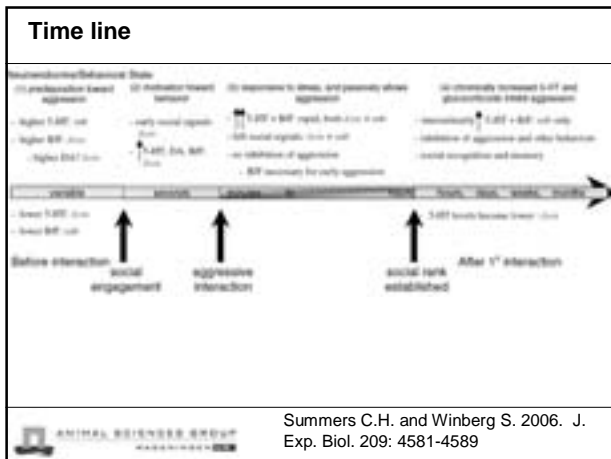
roodkeelanolis (*Anolis carolinensis*)



Blood parameters aggressive and control dogs

Parameter	Category	Mean (SE)	P
Serotonin (ng/ml)	SCA	277.7 (17.4)	**
	DA	235.8 (39.5)	**
	OA	330.8 (79.4)	NS
	Other forms	345.1 (48.4)	NS
Cortisol (ng/ml)	Control	387.4 (27.5)	NS
	SCA	23.2 (3.5)	*
	DA	13.15 (2.2)	NS
	OA	14.4 (4.3)	NS
19 controls, 80 aggr	Other forms	30.5 (15.4)	NS
	Control	10.6 (2.6)	NS

Rosado et al. 2010. Appl Anim Behav Sci 123: 124-130



Voorkoming van de loopsheid bij honden, waarom, hoe en wanneer?

Dr. A.C. Schaefers-Okkens, Dipl. ECAR, Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Utrecht.

De loopsheid kan bij de teef chirurgisch of medicamenteus worden voorkómen. De chirurgische ingreep vindt plaats via ovariëctomie, het verwijderen van de eierstokken, of ovario-hysterectomie, waarbij zowel de eierstokken als de baarmoeder worden verwijderd. Naast het voorkómen van loopsheid en daarbij optredende problemen als aantrekkelijkheid voor reuen, vaginale uitvloeiing en dergelijke, het optreden van schijndracht in de fase na de loopsheid, heeft de chirurgische ingreep ook diverse medisch-veterinaire voordelen. Er zijn echter ook enkele nadelen. Eerst zal op de chirurgische en daarna de medicamenteuze voorkoming van de loopsheid worden ingegaan.

Chirurgische voorkoming van de loopsheid

Indien de ingreep met name voor het voorkómen van de loopsheid wordt uitgevoerd en de baarmoeder niet afwijkend is, wordt de voorkeur gegeven aan ovariëctomie, ook wel neutralisatie genoemd. Bij deze ingreep kan de snede korter zijn dan bij een ovario-hysterectomie, er wordt in de buik minder beschadigd, de operatietijd is korter en de baarmoeder blijft gesloten.

Ovariëctomie van de teef is effectief na één behandeling i.t.t. de medicamenteuze voorkoming van de loopsheid, het is daarentegen onomkeerbaar en er is altijd een operatie- en anesthesierisico. Ovariëctomie heeft natuurlijk als groot voordeel dat de honden niet meer loops worden, geen last meer zullen hebben van schijndracht en niet meer drachtig kunnen worden. Er zijn echter ook zowel medisch-veterinaire voordelen als nadelen. Een groot voordeel van ovariëctomie is de *afname van de kans op melkkliertumoren*. Iedere loopsheid wordt gevolgd door een fase waarin het hormoon progesteron verhoogd aanwezig is. Door de invloed van progesteron neemt het risico voor de ontwikkeling van melkkliertumoren toe. Uit één studie bleek dat ovariëctomie voor de eerste loopsheid de kans op mammatumoren tot < 1% verminderde. Of er een significant verschil is tussen het percentage melkkliertumoren bij ovariëctomie vóór of na de eerste loopsheid is onbekend. Het profylactisch effect ten aanzien van het voorkómen van kwaadaardige melkkliertumoren is niet meer aanwezig na het 2,5^e levensjaar. Er zal bij ovarëctomie na deze leeftijd echter nog wel een afname zijn van het aantal goedaardige melkkliertumoren. Tevens bestaat er na ovariëctomie *geen risico meer op een baarmoederontsteking* en beduidend *minder kans op suikerziekte*, mits geen stoffen met progesteronwerking (progestagenen) meer worden toegediend. Voor de toediening van progestagenen is echter na ovariëctomie geen aanleiding meer.

De nadelen van ovariëctomie zijn een *vergrote kans op urine-incontinentie*, doordat het sfinctermechanisme van de blaas niet optimaal meer functioneert. Dit wordt gezien bij circa 5 - 20% van de teven die een ovariëctomie/ovariohysterectomie hebben ondergaan. Bij 75% van deze dieren treedt de urine incontinentie voor het eerst op binnen 3 jaar na operatie en bij 87% binnen 5 jaar. De plasma oestradiolconcentratie is na ovariëctomie (of ovario-hysterectomie) significant lager dan tijdens de anoestrus, de zogenaamde rustfase in de cyclus. De afname van deze lichaamseigen oestrogenproductie speelt een rol bij de vermindering van de urethrale weerstand, die tot urine-incontinentie kan leiden. Urine-incontinentie wordt dan ook na ovariëctomie en ovario-hysterectomie in gelijke mate waargenomen. De aandoening treedt over het algemeen met tussenpozen op. De honden verliezen in hun slaap of in liggende positie druppelsgewijs urine. Het lichaamsgewicht speelt een grote rol met betrekking tot het risico voor het ontwikkelen van urine-incontinentie: honden van grote rassen hebben een verhoogd risico. Een uitzondering op deze regel vormt de dwergpoedel, waarbij het risico eveneens verhoogd is. Een "pelvic bladder", een te ver in het bekken gelegen blaashals, predisponeert eveneens voor urine-incontinentie. Voorts werd er vroeger rekening gehouden met een mogelijk verband

tussen een groter risico op urine-incontinentie ten gevolge van onvoldoende werking van de urethrasfincter na ovariëctomie als de staart was gecoupeerd. Of er een causale relatie is tussen couperen van de staart en verhoogde kans op urine-incontinentie na ovariëctomie, is nog niet duidelijk, maar de eerste indruk is, nu couperen van de staart verboden is, dat de urine-incontinentie bij deze rassen niet is afgenomen. Van de volgende rassen wordt een verhoogd risico voor urine-incontinentie na ovariëctomie gemeld: boxer, Dobermann, dwergpoedel, old English sheepdog, Weimaraner, riesenschnauzer, Rottweiler, bouvier en Ierse setter.

Een ander nadeel van ovariëctomie is dat veelvuldig een *toename van het lichaamsgewicht* wordt waargenomen. Het is daarom goed de eigenaar te instrueren de hond regelmatig te wegen en eventueel minder voedsel te geven. Een ander nadeel van een ovariëctomie, met name voor langharige honden, is *verandering van de vachtstructuur*. De vacht wordt dikker, krulliger en moeilijker te onderhouden (puppycoat). Voor eigenaren van b.v. cocker spaniëls, Afghaanse windhonden en New Foundlanders kan dat een reden zijn alleen een ovariëctomie te laten uitvoeren indien het absoluut noodzakelijk is. Verder kunnen *karakterveranderingen* als gevolg van de ovariëctomie optreden; jonge honden die (de neiging hebben) dominant (te) zijn, kunnen een sterkere mate van dominantie of agressie ontwikkelen. Ovariëctomie moet dan ook nooit worden uitgevoerd, omdat gehoopt wordt dat dominantie of agressieve neigingen na deze ingreep zullen verminderen.

Op welke leeftijd ovariëctomie?

Over het beste tijdstip voor ovariëctomie, vóór of na de eerste loopsheid, wordt frequent gediscussieerd, met name doordat in de Verenigde Staten van Amerika de prepuberale gonadectomie veelvuldig wordt gepropageerd en uitgevoerd. Dit heeft te maken met het probleem van de miljoenen honden en katten, die jaarlijks in de V.S. in asiels worden geëuthanaseerd ter bestrijding van de zorgelijke "pet overpopulation" en ongewenste nesten. Zo nam in de V.S. de "American Humane Association" een resolutie aan dat een hond of kat afkomstig uit een asiel zich niet zou mogen voortplanten. Via prepuberale gonadectomie - soms al op een leeftijd van 7 weken - kunnen asiels geneutraliseerde honden en katten bij nieuwe eigenaars plaatsen zonder zich zorgen te hoeven maken over het mogelijk niet nakomen van afspraken met betrekking tot gonadectomie en over de mogelijke voortplanting van deze dieren.

Voor ovariëctomie op jonge leeftijd pleit, dat de ingreep bij jongere dieren gemakkelijker is dan bij oudere dieren. Operatie op erg jonge leeftijd vereist echter wel een aangepaste (pediatrische) anesthesie met kennis betreffende een eventueel andere farmacokinetiek van de anesthetica en een intensieve bewaking van de patiënt. Met name de leverfunctie is gedurende de eerste maanden immatuur. Tevens kan een jong dier relatief snel een hypoglycemie, een tekort aan suiker, ontwikkelen, die juist op jonge leeftijd moeilijk wordt opgevangen. Daarnaast is het jonge dier minder in staat zijn lichaamstemperatuur op peil te houden.

Voorts kunnen enkele andere problemen optreden, als de operatie voor de eerste loopsheid wordt uitgevoerd, zoals het behouden van een "infantiele" onderontwikkelde vulva, wat een ontsteking van de huid rond de vulva ten gevolge kan hebben en het vaker incontinent worden wat betreft de urine. Of het doormaken van de eerste loopsheid, een fase waarin het oestrogeenniveau is verhoogd en een betere werking van het sfinctermechanisme van de blaas is waargenomen, ook op de lange duur een positief effect heeft, is onbekend. Waarschijnlijk zullen vooral teven, die toch al gevoelig waren voor het ontwikkelen van urine-incontinentie (raspredispositie, zware teven, teven met een "pelvic bladder") aan dit euvel gaan lijden, onafhankelijk van het feit of ze wel of geen loopsheid hebben doorgemaakt. Tevens is er een tendens waargenomen dat ovariëctomie, uitgevoerd vóór de eerste loopsheid, de kans op urine-incontinentie doet toenemen vergeleken met de ovariëctomie na de eerste loopsheid. Een ander onderzoek bij twee groepen honden die voor en na een leeftijd van 5,5 maand werden geovariohysterectomeerd heeft uitgewezen dat hoe vroeger in het leven een ovariohysterectomie werd uitgevoerd, hoe groter het risico voor het ontwikkelen van urine-incontinentie was. En tenslotte bleek in een andere studie dat honden die vlak voor de

eerste loopsheid waren geovariëctomeerd minder urine-incontinent waren dan de honden die vlak erna werden geovariëctomeerd. De urine-incontinentie van de honden die vlak voor de eerste loopsheid waren geovariëctomeerd was echter niet intermitterend zoals gebruikelijk, maar continu en veel ernstiger; de teven verloren ook actief urine en niet alleen als ze lagen/sliepen zoals meestal bij urine-incontinentie na een ovariëctomie

Een ander gevolg van ovariëctomie voor de puberteit is een vertraagde sluiting van de groeischijven. De vertraagde sluiting is groter bij honden die op 7 weken dan bij honden die op 7 maanden leeftijd worden geneutraliseerd. De ovariëctomie beïnvloedde niet de groeisnelheid maar de langere groeiperiode resulteerde in een grotere lengte van de lange pijpbeenderen bij de teven die geovariëctomeerd waren op 7 weken leeftijd. Of deze vertraagde groeischijfsluiting predisponeert voor groeischijffracturen is onbekend.

Voorts lijken vaginitisklachten (aantrekkelijkheid, wat vaginale uitvloeiing etc) bij teven, die al voor de eerste loopsheid zijn geovariëctomeerd langdurig door te gaan, terwijl deze bij de intacte teef vaak na de eerste, eventueel na de tweede loopsheid niet meer aanwezig zijn. Het lijkt daarom af te raden teven die dergelijke gynaecologische klachten hebben te ovariëctomereren voor de eerste loopsheid.

Concluderend lijkt het belangrijk zich vooral te richten op de beslissing omtrent wel of niet ovariëctomereren met name voor die teven, die gepredisponeerd zijn voor het ontwikkelen van urine-incontinentie. Daarna kan het moment waarop de ingreep zal worden uitgevoerd worden overwogen en of dit eventueel al voor de eerste loopsheid zal zijn.

In welk stadium van de cyclus ovariëctomie?

Bij voorkeur wordt de ovariëctomie zonder medische indicatie tijdens de rustfase in de cyclus, de anoestrus, uitgevoerd. Tijdens de loopsheid moet rekening gehouden worden met een toegenomen doorbloeding van de ovaria en baarmoeder. Tijdens de progesteron gedomineerde fase is er kans op het ontstaan van schijndracht, hoewel dit slechts voor een deel van de teven geldt en in dat geval goed medicamenteus te behandelen is. De schijndracht wordt geïnduceerd doordat ten gevolge van de ovariëctomie de plasma progesteronconcentratie snel daalt, waardoor er een sterke toename van secretie van het hormoon prolactine plaats kan vinden, die schijndracht ten gevolge kan hebben. Dit lijkt echter vooral op te treden bij teven die ook voor de ovariëctomie al gevoelig waren voor het ontwikkelen van schijndracht.

Medicamenteuze voorkoming van de loopsheid

Progestagenen en testosteron(derivaten) zijn de belangrijkste hiervoor toe te passen groepen. Deze laatste groep is in Nederland op dit moment niet verkrijgbaar. Op GnRH agonisten, niet geregistreerd voor loopsheidpreventie bij de teef, zal tijdens de voordracht worden ingegaan.

Progestagenen

Het mechanisme van de contraceptieve werkzaamheid van progestagenen, zoals b.v. medroxyprogesteronacetaat (MPA) is onduidelijk. In een recente studie bleek langdurige toediening van MPA geen effect op de LH secretie te hebben, daarentegen werd wel in de start een toename van de FSH secretie waargenomen.

De voor loopsheidpreventie en -suppressie meest gebruikte progestagenen zijn proligeston en MPA, die onderling in hun progestagene effect verschillen. Zo is het progestagene effect van proligeston, dat de voorkeur bij de behandeling voor voorkoming van de loopsheid verdient, zwakker dan van MPA. De verschillen in mate van effect qua loopsheidpreventie en in neveneffecten hangen hiermee ten nauwste samen. Zo kan de eerste loopsheid na het gebruik van proligeston bij het merendeel van de honden worden verwacht binnen 9-12 maanden, na MPA toediening kan dit 6-26 maanden duren.

Vóór de eerste loopsheid mogen geen progestagenen worden toegediend! Verder moeten ze tijdens de anoestrus circa 1 maand voor de te verwachten loopsheid worden toegediend. Proligeston kan eventueel tot in het begin van de folliculaire fase worden toegediend, doch dit valt niet te adviseren omdat de bloederige uitvloeiing en het oestrusgedrag nog een aantal dagen doorgaan. Voorts kan de teef tijdens deze periode

na de toediening van proligeston met succes gedekt worden, waarna een verlengde dracht het gevolg is.

Progestagenen kunnen de volgende **neveneffecten** hebben, beïnvloed door type progestageen en dosering:

- Ontwikkeling van baarmoederontsteking; bij gebruik van proligeston is het risico hiervoor niet groter dan bij de intacte teef, die niet met progestagenen is behandeld.
- Verlengde dracht, als de teef drachtig was of vlak na de behandeling werd gedekt.
- Suikerziekte en reuzengroei.
- Pseudograviditeit
- Een verhoogd risico voor neoplastische veranderingen van het melkklierweefsel. Dit kan variëren van hyperplasie tot adenomen en kwaadaardige tumoren.

Al deze neveneffecten zijn (bij de "verlengde dracht" is ook het tijdstip in de cyclus van belang) grotendeels afhankelijk van de totale blootstelling aan progestagene invloed. Het is daarom van belang er dus rekening mee te houden dat MPA en MA een sterkere progestagene invloed hebben dan proligeston, dat een relatief zwak progestageen is en daarom de voorkeur verdient.

Geraadpleegde literatuur:

Arnold S, Arnold P, Hubler M, Casal M, and Rüsç P. Incontinentia Urinae bei der kastrierten Hündin: Häufigkeit und Rassedisposition. Schw Archiv für Tierheilk 1989; 131: 259-63.

Beijerink NJ, Bhatti SFM, Okkens AC, Dieleman SJ, Mol JA, Duchateau L, Van Ham LML and Kooistra HS. Adenohypophyseal function in bitches treated with medroxy-progesterone acetate. Domestic Animal Endocrinology 2007;32: 63-78.

Grandy JL and Dunlop CI. Anesthesia of pups and kittens. J Am Vet Med Assoc 1991; 191: 518.

Holt PE. Studies on the control of urinary continence in the bitch. PhD Thesis, Bristol, 1987.

Holt PE and Thrusfield MV. Association in bitches between breed, size neutering and docking, and acquired urinary incontinence due to incompetence of the urethral sphincter mechanism. Vet Rec 1993; 133: 177-80.

Haupt KA, Coren B, Hintz HF et al. Effect of sex and reproductive status on sucrose preference, food intake, and body weight of dogs. J Am Vet Med Assoc 1979; 174: 1083-85.

Nickel RF. Studies on the function of the urethra and bladder in continent and incontinent female dogs. Chapter 7: Changes in urethral closure and bladder storage function in young female dogs caused by prepubertal events, the estrous cycle, and neutering. Pg. 87-110; Thesis, Utrecht, 1998.

Okkens AC, Kooistra HS and Nickel RF. Comparison of long-term effects of ovariectomy versus ovariohysterectomy in bitches. J Reprod Fert Suppl 1997; 51: 227-31.

Olson PN, Root Kustritz MV and Johnston SD. Early-age neutering of dogs and cats in the United States (a review). J Reprod Fert Suppl 2001; 57, 223-32.

Reichler IM, Hung E, Wolfgang Jöchle W, Piche CA, Roosd M, Hubler M, Arnold S. FSH and LH plasma levels in bitches with differences in risk for urinary incontinence. Theriogenology 2005; 63: 2164-80.

Salmeri KR, Bloomberg MS, Scruggs SL et al. Gonadectomy in immature dogs: Effects of skeletal, physical, and behavioral development. J Am Vet Med Assoc 1991; 198: 1193-1203.

Schaeffers-Okkens AC, Kooistra HS. Ovaries. In: Clinical Endocrinology of Dogs and Cats. Rijnberk A and Kooistra HS (Eds.). 2nd Edition. Hannover: Schlütersche;2010. pp. 203-34.

Schneider R. Comparison of age, sex and incidence rates in human and canine breast cancer. J Nat Cancer Inst 1969; 43, 1249-61.

Spain CV, Scarlett JM, Haupt KA. Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in dogs. J Am Vet Med Assoc 2004; 224: 380-6.

Thrusfield MV, Holt PE and Muirhead RH. Acquired urinary incontinence in bitches: its incidence and relationship to neutering practices. J Small Anim Pract 1998; 39: 559-66.

Obesitas: een welvaartsziekte bij de hond

*Drs. Ronald Jan Corbee, dierenarts, resident ECVCN
Faculteit Diergeneeskunde Utrecht*

Obesitas is een toenemend probleem in de westerse wereld. Ook onze honden hebben steeds vaker te maken met overgewicht en/of obesitas. De veranderde levensstijl van ons zelf maakt dat we minder vaak actief zijn met de hond en recent onderzoek heeft aangetoond dat er een duidelijke correlatie bestaat tussen overgewicht bij honden en overgewicht bij hun eigenaar.

Waar vroeger obesitas of zwaarlijvigheid werd gezien als een teken van welvaart en rijkdom, wordt het nu vaak gezien als een gezondheidsprobleem dat wereldwijd dient te worden aangepakt.

Ten onrechte wordt vaak gedacht dat een dikke hond gelukkiger is dan zijn slanke soortgenoot. Ook bij de hond dient overgewicht en zwaarlijvigheid te worden gezien als een gezondheidsprobleem. Honden met overgewicht lopen rond met een chronische ontstekingsreactie in hun lichaam die hun levensduur en kwaliteit van leven vermindert.

Uit recente onderzoeken blijkt dat bijna 50% van het aantal honden in de westerse wereld te zwaar is. Veel mensen hebben een verkeerd beeld van de ideale conditie van hun hond. De algemene tendens is dat mensen het probleem van overgewicht en het voorkomen daarvan bij hun hond onderschatten. We zien obesitas vaker bij rassen als Labradors, Beagles en Cavalier King Charles Spaniels en minder bij windhonden en herders, er lijkt dus een erfelijke aanleg te bestaan voor het ontwikkelen van obesitas. Net als bij de mens zien we bij de honden van middelbare leeftijd het vaakste overgewicht. Na het werk ploffen we neer op de bank met bier of wijn en een zak chips en is het gedaan met de activiteit en dus ook het actief zijn met de hond. Vooral gecastreerde en gesteriliseerde honden hebben de neiging tot overgewicht. Door het wegvallen van de geslachtshormonen neemt de remming op het verzadigingscentrum in de hersenen af. Daarnaast zijn gecastreerde/gesteriliseerde honden minder actief en hebben daardoor minder energie nodig. Bepaalde medicijnen geven een verhoogd risico op het ontstaan van overgewicht door hun effecten op de stofwisseling en het honger gevoel. De belangrijkste zijn de corticosteroiden. Ook een aantal endocriene ziekten kunnen aanleiding geven tot de ontwikkeling van overgewicht. De belangrijkste zijn een traag werkende schildklier en de ziekte van Cushing (een te hard werkende bijnier). Honden die weinig bewegen doordat ze een aandoening hebben aan het bewegingsapparaat of omdat de eigenaar tijdelijk minder mobiel is of minder tijd neemt om met de hond te bewegen geen aanleiding tot de ontwikkeling van overgewicht. De hoeveelheid voeding die een hond binnenkrijgt heeft ook een duidelijke invloed op de ontwikkeling van overgewicht; vooral tafelresten en extraatjes vormen een belangrijke oorzaak van overgewicht bij de hond. Ook de mens-dier relatie speelt een rol; als ik een koekje neem bij de koffie dan krijgt mijn hond er ook 1. Een boterham met leverworst is toch niet erg? Als een hond om aandacht vraagt dan wordt dit beloond met voer, terwijl dit juist veel beter kan worden beloond met spel of een wandeling. Uiteindelijk leert de hond dat vragen om aandacht voer oplevert en is dit bedelgedrag op termijn zeer moeilijk af te leren. Dit bedelgedrag is 1 van de voornaamste redenen van het mislukken van de behandeling van obesitas bij honden.

Obesitas wordt gedefinieerd als een opeenstapeling van overmatige hoeveelheden lichaamsvet. Overmatig lichaamsvet wordt gevormd wanneer er meer energie wordt opgenomen dan verbruikt. Obesitas is een ernstige ziekte. Het vetweefsel heeft een endocriene functie en reageert sterk op veranderingen ten gevolge van obesitas. Door het vrijkomen van verschillende cytokines ontstaan uiteindelijk insulineresistentie en een chronische ontstekingsreactie.

Naast het feit dat honden met overgewicht een verminderde levensverwachting hebben en een mindere kwaliteit van leven wordt obesitas vaak gerelateerd aan andere ziektes: de belangrijkste bij de hond zijn locomotieproblemen: door de ontstekingsreactie die ontstaat bij obesitas verergeren de symptomen van arthrose en de arthrose leidt tot minder bewegen en daardoor weer tot overgewicht. Daarnaast hebben honden met luchtwegproblemen (vooral de brachycephale rassen) sneller last van overgewicht doordat ze vaak een verminderd uithoudingsvermogen hebben en daardoor minder bewegen. Het overmatige vetweefsel drukt tegen de luchtwegen en veroorzaakt daardoor benauwdheid. Honden met overgewicht kunnen minder goed tegen warmte, hebben een verhoogd operatierisico door minder overzicht, een verhoogd narcose risico in verband met distributie van narcosemiddelen in lichaamsvet en zijn ze lastiger te onderzoeken, waardoor ziektes pas later worden opgemerkt.

De ziekte obesitas is goed te behandelen. Het vergt echter wel een goede motivatie en sterke discipline van iedereen die betrokken is bij de verzorging van de hond. De behandeling bestaat uit een verandering van levensstijl: minder eten en meer bewegen. Er is hier sprake van een levenslange behandeling met ook na het bereiken van het streefgewicht regelmatige controles en aanpassingen van het dieet en bewegingsregime.

De dierenarts zal de eerste stap moeten zetten door met behulp van conditiescore vast te stellen dat een hond overgewicht heeft en dit te bespreken met de cliënt. Vaak vinden dierenartsen het moeilijk om dit probleem ter sprake te brengen omdat zij het idee hebben dat zij daarmee te eigenaar kwetsen en daarmee de vertrouwensband schade toebrengen. Dit is mijns inziens een misvatting. De hond lijdt aan een ziekte en dat dient kenbaar gemaakt te worden aan de cliënt. Honden met ernstig overgewicht kunnen worden doorgestuurd naar de voedingsspecialist om een nauwkeuriger inschatting te krijgen van het ideale gewicht (met behulp van een Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) scan) en het opstellen van een behandelplan.

Er zijn veel misvattingen over dieettherapieën om honden te laten afvallen. Zo wordt wel eens het advies gegeven om honden gedurende een langere periode geen eten te geven. Zo zal een hond inderdaad afvallen, echter naast het verlies aan vetmassa zal er ook een verlies optreden aan de spiermassa. Ook het verminderen van de hoeveelheid van de huidige voeding en de aanvulling hiervan met sperziebonen wordt vaak geadviseerd. Dit leidt eveneens tot verlies van vetmassa en spiermassa. Bovendien geven sperziebonen bij een hond pas een verzadiging als er grote hoeveelheden worden gegeven (die dan weldegelijk ook bijdragen aan de energieopname) en kunnen er calciumoxalaatstenen in de urinewegen worden gevormd. Het voeren van light voeding leidt vaak ook niet tot het gewenste resultaat, omdat deze zijn bedoeld om honden op hun gewicht te houden. Bovendien zegt de claim light alleen dat de energie inhoud van de desbetreffende light voeding minder is in vergelijking met de normale voeding van het zelfde merk.

De optimale dieettherapie bestaat uit het voeren van een speciaal aangepast dieet voor gewichtsverlies. Deze diëten bevatten een laag energie- en vetgehalte, een verhoogd eiwitgehalte, extra vitaminen en mineralen, extra L-carnitine en een verhoogd vezelgehalte. Door deze aanpassingen zullen ondanks de sterk beperkte voergerief geen deficiënties optreden en zullen de honden een beter verzadigingsgevoel hebben. Ook wordt er met deze diëten bereikt dat er vooral vetmassa wordt verloren en nauwelijks spiermassa.

De hoeveelheid van de voeding kan worden berekend aan de hand van het ideale lichaamsgewicht. De onderhoudsbehoefte kan als volgt worden berekend:
Resting energy requirement in kcal / dag (RER) = $70 \times (\text{ideale lichaamsgewicht in kg})^{0.75}$ of
 $\text{RER} = 30 \times (\text{ideale lichaamsgewicht}) + 70$ (voor honden tussen de 2 en 30kg)

De energetische inhoud van enkele speciale diëten zijn:
Eukanuba Restricted Calorie droog: 3648 kcal/kg

Eukanuba Restricted Calorie blik: 1120 kcal/kg
Hill's R/D droog: 2670 kcal/kg
Hill's R/D blik: 720 kcal/kg
Royal Canin Satiety Support droog: 2900 kcal/kg
Royal Canin Obesity management droog: 3275 kcal/kg
Royal Canin Obesity management blik: 917 kcal/kg

Voor een hond met een ideaal gewicht van 15kg betekent dit:
 $RER = 70 \times (15)^{0.75} = 533 \text{ kcal/dag}$

Dus bijvoorbeeld 146g Eukanuba Restricted Calorie droog per dag of 580g Royal Canin Obesity management blik.

Het advies is om de dagportie dagelijks af te wegen om fouten van onnauwkeurige maatbekers te voorkomen.

Gedurende de eerste maand wordt de hond elke week gewogen om te zien hoeveel de hond is afgevallen. Indien nodig stelt u de hoeveelheid voeding bij. Het streven is om de hond tussen de 1 en de 3% van het lichaamsgewicht per week te laten afvallen.

Het is van belang precies te weten hoeveel de hond eet, dus ook kauwkluisen, sticks voor tandverzorging, tafelresten, boterham, gekookt eitje, koekje, fruit, bonen etc. Deze extraatjes zijn niet toegestaan tijdens het afvallen.

Beweging is een andere belangrijke factor. Vet verbrandt gemakkelijker door meer te bewegen. Aangelijnd wandelen, langs de fiets lopen en zwemmen zijn uitstekende manieren om de hond te laten bewegen. Ook spelen met de hond zorgt dat de hond energie kwijtraakt, bij honden met arthrose is dit echter minder geschikt. Daarnaast kunt u een deel van de dagportie in een voedingsspeeltje stoppen, waar de hond actief mee moet spelen om bij het voer te kunnen komen.

Er zijn medicijnen op de markt die uw hond helpen af te laten vallen. Deze microsomale triglyceride transport eiwit remmers zorgen ervoor dat de vetten uit de voeding niet worden afgegeven aan het bloed en zich ophopen in de darmcellen die uiteindelijk worden uitgepoept. Hierdoor wordt er minder vet opgenomen, maar een veel belangrijker is het effect van een hormoon (peptide YY) die de darmcellen afgeven op het moment dat zij de vetten stapelen. Hiermee geeft de darmcel door aan de hersenen dat er teveel vetten worden aangeboden en dat de darm deze niet meer kan verwerken. Hierdoor neemt het honger gevoel sterk af en zal de hond stoppen met eten. Dit middel werkt vooral bij honden die geen aangepaste dieetvoeding krijgen en sterk bedelgedrag vertonen. Bij het stoppen met de medicatie komt het hongergevoel echter vrij snel weer terug, dus het helpt vooral tijdens de start van een gewichtsmanagement programma. Er zijn hiervoor op dit moment 2 producten op de markt.

Yarvitan® is een kuur bestaande uit 3 periodes. De eerste 21 dagen krijgt de hond zijn gewone voeding en 1ml per 8kg lichaamsgewicht per dag, vervolgens een periode van 14 dagen met een aangepaste hoeveelheid voeding en geen Yarvitan® en daarna 21 dagen met aangepaste voeding én Yarvitan®. Vervolgens wordt alleen de aangepaste hoeveelheid voeding gegeven.

Slentrol® mag maximaal 12 maanden worden gegeven in een opbouwende hoeveelheid, aangepast op de mate van gewichtsverlies van de hond. De startdosering is 0.01 ml/kg per dag tot een einddosering van maximaal 0.2ml/kg. De startdosering wordt in eerste instantie verdubbeld bij een gewichtsverlies van minder dan 3% in 1 maand. Daarna volgen verhogingen van 50% per maand bij onvoldoende gewichtsverlies. Het advies is om de hoeveelheid voeding geleidelijk aan te passen en met de aangepaste hoeveelheid voeding door te gaan na het beëindigen van de behandeling.

Samenvattend:

Voer een hond met overgewicht naar de onderhoudsbehoefte, gebaseerd op het streefgewicht. Wen de hond geleidelijk over naar een aangepaste dieetvoeding (in 3-5 dagen). Stimuleer de hond tot meer activiteit en beweging. Maak gebruik van de begeleidingsprogramma's die worden aangeboden in de dierenartsenpraktijken. Maak vervolgsafspraken en pas de voergift indien nodig aan. Na het bereiken van het streefgewicht wordt het voerschema aangepast. Blijf echter controleren om het jojo effect te voorkomen.

Voorkomen is beter dan genezen. Door een hond van pup af aan beperkt te voeren voorkomt u ontwikkeling van obesitas op lagere leeftijd en heeft de hond een langere levensduur met een betere kwaliteit van leven.

Blijf actief met uw hond, ook als deze ouder wordt.

Wegen en conditie scoren dient te gebeuren bij elk bezoek aan de dierenarts.

Slank is gezond en gelukkig. Het is een misvatting dat dikke honden een beter leven hebben.

Verminder de hoeveelheid voeding of schakel over op een light voeding van dezelfde fabrikant op het moment dat uw hond gecastreerd/gesteriliseerd wordt. Dat is het moment waarop honden snel overgewicht en obesitas ontwikkelen.

Hiermee kan het ontstaan van een vervelende ziekte die een levenslange behandeling vergt eenvoudig worden voorkomen.

Regeneratieve diergeneeskunde; toekomst perspectieven van een nieuw vakgebied.

Dr. Louis C. Penning, bioloog, Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren, Utrecht.
L.C.Penning@uu.nl

Als de wetenschapbijlage van kranten aandacht geven aan, als grote bedrijven flink investeren in en als oude dogma's omvergeworpen worden is een hype aldaar. Helaas volgt na een hype veelal een periode van stilte, soms verschijnen zelfs berichten over onverwachte negatieve effecten. De ontdekking van oncogenen en gen therapie hebben de hoge verwachtingen in klinieken vooralsnog niet waar kunnen maken. Pogingen om sterfgevallen veroorzaakt door gen therapie in de doofpot te brengen, hebben voor een enorme rem op genterapeutisch onderzoek geleid.

Momenteel zijn regeneratieve geneeskunde en daaraan gekoppeld stamcellen de topics in het moderne biomedische veld.

Doel van vanmiddag is uit te leggen wat regeneratieve geneeskunde inhoudt. Wat zijn de mogelijkheden en beperkingen van regeneratieve geneeskunde en in het bijzonder stamcellen? Wat zouden we er **op termijn** mogelijk mee kunnen?

Ik hoop dat u op het eind zelf een weloverwogen oordeel kan vellen of u nu reeds stamcel behandeling in uw praktijk wilt aanbieden dan wel een patiënt wilt doorverwijzen naar klinieken die stamcel behandeling aanbieden. Of misschien wilt u toch liever nog even wachten.

Het **KNAW (Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen)** rapport "Stevig in de steigers – kansen voor de regeneratieve geneeskunde in Nederland", uitgegeven in 2009 geeft de volgende definitie:

"Het wetenschapsgebied regeneratieve geneeskunde onderzoekt hoe het natuurlijke vermogen van het lichaam om beschadigde weefsels en organen te herstellen kan worden gestimuleerd of nagebootst. In dit nieuwe vakgebied komen fundamentele disciplines – zoals celbiologie, materiaalkunde en chemie – samen met meer toepassingsgerichte disciplines, zoals celtherapie en implantatietechnologie. Dit vraagt om nieuwe samenwerkingsverbanden en opleidings- en financieringsstructuren"

Een aspect hieruit, celbiologie-celtherapie wil ik graag dieper behandelen.

Wat is een stamcel?

Stamcellen zijn cellen die zich nog niet gespecialiseerd hebben, die nog niet terminaal gedifferentieerd zijn. Het zijn dus voorloper cellen van de ongeveer 200 verschillende celtypen in ons lichaam.

Dit betekent dat deze cellen slechts twee dingen hoeven te doen: (1) na deling 2 identieke cellen produceren (zgn self-renewal); (2) specialisatie of differentiatie naar specifieke celtypen.

Direct na bevruchting (van 2 **unipotente** cellen!) en de eerste celdelingen zijn de cellen nog instaat elke type weefsel te maken (inclusief placenta). Deze cellen heten **totipotent**.

Later in de embryologische ontwikkeling, ontstaat een bolletje, de blastocyst. Binnen in deze blastocyst bevinden zich de **embryonale stamcellen**, deze kunnen alle weefsels vormen behalve de placenta, we noemen deze cellen **pluri-potent**.

Later in de ontwikkeling, nu ook in uw lichaam, spelen stamcellen nog steeds een rol. Denk hierbij aan weefsels waarin gespecialiseerde cellen steeds weer vervangen worden: haar, darm etc.

We spreken hier van **adulte of orgaan specifieke stamcellen**. Deze **multi- of oligo- of bi-potente** cellen kunnen alleen nog die cellen maken nodig in dat specifieke weefsel.

Sinds 2006 is het mogelijk om uit gespecialiseerde cellen, bijvoorbeeld huidcellen, met een mengsel van 4 verschillende eiwitten/genen weer pluri-potente cellen te maken. **Herprogramming** van gespecialiseerde cellen leidt tot zgn **iPS** cellen (induced pluripotent stem cells). Een van de daarvoor noodzakelijke genen is een oncogen, een gen dat kanker kan veroorzaken.

Van deze drie smaken stamcellen, embryonale stamcellen, iPS-cellen en adulte stamcellen wil ik nader ingaan op de adulte stamcellen. Momenteel worden embryonale stamcellen vooral gebruikt om muizen te maken die 1 specifiek eiwit missen (zgn knock-out muizen). iPS-cellen zijn nog in ontwikkeling. Grote voordelen van adulte stamcellen: geen ethische bezwaren omdat geen gebruik gemaakt wordt van foetaal materiaal; stimuleren van lichaams-eigen stamcellen betekent ook dat geen afstotingsreacties te verwachten zijn; cellen bevinden zich al op de juiste plaats.

Misschien denkt u nu direct aan stamcellen in

In alle organen komen deze adulte stamcellen in zeer geringe hoeveelheden (< 1:10.000 tot 1:1000.000.000 cellen) voor. Beenmerg, alvleesklier, hart, lever etc etc. Helaas is er niet een unieke kleur/vorm of specifiek eiwit waardoor we deze cellen snel kunnen vinden. De stamcellen worden in ruste gehouden door signalen vanuit hun **stamcel niche**.

Zie hier de mogelijkheden voor een anti-verouderings crème:

Het aansturen van deze cellen om dat type cellen te maken dat aan vervanging toe is of waar een tekort aan is.

Blijkbaar is de activering van stamcellen bij ziekte/veroudering te laat of te traag of te gering.

Dus het is belangrijk om te begrijpen welke commando's stamcellen krijgen om in een gespecialiseerde richting te veranderen.

Kunnen we nieuwe hartspier cellen maken, nieuwe insuline producerende cellen in de alvleesklier, nieuwe levercellen in de lever etc etc?

Mogelijke methoden zijn: injecteren van *ex vivo* (buiten het lichaam) vermenigvuldigde cellen en na inspuiten kijken wat het functioneel effect is en waar deze cellen blijven. *Ex vivo* laten veranderen naar het gespecialiseerde celtype dat nodig is en dan injecteren. Of *ex vivo* kweken en dan in een drager (bijvoorbeeld kunstbot) brengen, deze combinatie van cellen en kunstweefsel terug in het aangedane weefsel plaatsen.

Experimenten met modeldieren, vnl muizen, hebben laten zien dat gekweekte hartspier cellen schade na een hartaanval deels functioneel kunnen herstellen. Zonder een celvervangingstherapie zou er een litteken ontstaan op de plaats van het hartinfarct en draagt dat stukje van het hart dus niet meer bij aan de hoofdfunctie: het rondpompen van bloed. Gekweekte alvleeskliercellen kunnen in muizen weer tot insuline productie worden aangezet waarmee suikerziekte wordt genezen.

Dat lijken veelbelovende resultaten, maar zoals gezegd, een stamcel heeft slechts twee eigenschappen: specialisatie en ongespecialiseerd blijven. Als stamcellen alleen maar specialiseren droogt de voorraad stamcellen op. Dus de orgaan specifieke stamcellen die we willen stimuleren om te specialiseren moeten ook hun eigen hoeveelheid in stand houden. Daarom is hier een nauwkeurige balans nodig, want teveel deling kennen we allemaal onder de term **kanker**.

Het is dus cruciaal om inzicht te krijgen in de *fine-tuning* van aansturende commando's naar stamcellen. En het is mogelijk nog genuanceerder: meer en meer wordt duidelijk dat kankers ontstaan uit stamcellen, **de kanker stamcel**. Verkleining van de tumormassa

heeft mogelijk weinig lange termijn effect zolang de stamcellen niet aangetast zijn. En juist deze cellen lijken relatief ongevoelig voor bestraling of chemotherapie.

Terug naar de hype en de hoge verwachtingen. De mogelijkheden en gevaren zijn geschetst. Het is aan ons onderzoekers om een reëel beeld te geven van wat op korte termijn kan (ik zal twee voorbeelden geven over honden lever- en tussenwervelschijf aandoeningen). Het is van groot belang dat iedereen in de keten van zorgaanbieders, eigenaren, fokkers, en onderzoekers overwogen een besluit neemt over de toepassing op dit moment. Soms een duivels dilemma, maar te vaak is korte termijn winst achteraf erg nadelig gebleken.

VERGELIJKING EMBRYONALE EN ADULTE STAMCELLEN

Embryonale stamcellen

relatief veel cellen
embryonale oorsprong
bekende functie

per definitie de cellen van de binnenste cel massa van een blastocyst

oneindig aantal symmetrische delingen mogelijk

pluripotent → alle embryonale weefsels

Adulte stamcellen

zeldzame cellen
oorsprong onbekend
deels onbekende functie

aantal niet-specifieke merkers
gecombineerd met weefsel localisatie

beperkt aantal delingen mogelijk

multi/oligo/bi-potent → kunnen beperkt aantal weefsels vormen

WOORDENBOEK

- *Stamcellen*

Cellen die continu kunnen delen tot niet-veranderde dochtercellen (self-renewal) en die de eigenschap bezitten om differentiëren naar meer gespecialiseerde celtypes.

- *Totipotent*

Mogelijkheid om geheel nieuw organisme te vormen, inclusief placenta. Denk aan de vroegste embryologische stadia (4-8 cellig).

- *Pluripotent*

Mogelijkheid om alle embryonale weefsels te vormen. Embryonale stamcellen.

- *Multipotent*

Mogelijkheid om alle weefsels van een orgaan te maken/vervangen. Hematopoietische stamcel, bloed stamcel.

- *Oligo/bipotent*

Mogelijkheid om 1 of meer celtypes van een weefsel of orgaan te maken. Lever stamcel die galgangen en levercellen (hepatocyten) kan maken)

- *Unipotent*

Mogelijkheid tot slechts 1 celtype. Bijvoorbeeld: spermatogoniale stamcel.

- *Embryonale stamcel*

In vitro verkregen cel vanuit de binnen celmassa cellen in de embryonale blastocyst. Deze cellen zijn pluripotent.

- *Adulte stamcel*

Andere namen, niet altijd volledig dekkend zijn precursor cel, progenitor cel.

Verkregen uit organen met de mogelijkheid om orgaanspecifiek cellen te maken. Deze cellen kunnen multi-potent zijn, hematopoietische stamcel, of oligo/bi potent zoals de stamcellen van de lever en de alvleesklier.

- *Stamcel niche*

Cellulaire micro-omgeving noodzakelijk om stamcellen in ruste te houden dan wel te zorgen dat deling tot 2 niet-gespecialiseerde en identieke dochter cellen leidt.

- *Kanker stamcel*

Delende cel verantwoordelijk voor ontstaan (en terugkeer) van tumoren.

Herprogramming

Terugbrengen van gespecialiseerde cellen naar een minder gespecialiseerd cel stadium.

De FelCan Hondendag 2010 werd mogelijk gemaakt door:

Eukanuba
VETERINARY DIETS



 **JANSSEN**
ANIMAL HEALTH

een divisie van
Janssen-Cilag BV

Proteq
Dier&Zorg


onderdeel van SNS REAAL



**Boehringer
Ingelheim**


ROYAL CANIN
KENNIS EN RESPECT

