Voor gezonde katten en honden

Stichting FelCan

FelCan Hondendag

27 oktober 2012

Faculteit Diergeneeskunde, Utrecht

- **Welzijn**
- **Zoonosen**
- **Infectieziekten**
- **Voortplanting**
- **Erfelijke aandoeningen**

Universiteit Utrecht

FelCan. Organisatie: Mette Dam, e-mail: penningmeester@felcan.nl; Postbank 3035761 t.n.v. Stichting FelCan,
1154 PR Uitdam. KvK Rotterdam 24371259; website: www.felcan.nl

Programma

09.30 **Ontvangst**

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

10.05 Dr. Alessia Ortolani (Senior Researcher "Dog welfare project, Departement Dier in Wetenschap en Maatschappij, Faculteit Diergeneeskunde) : *Welzijn van de hond: biologische feiten versus menselijke perceptie.*

10.50 Dr. Joke van der Giessen (specialist veterinaire microbiologie, RIVM, Bilthoven. Centrum voor infectieziektenbestrijding) : *Emerging zoönosen bij de hond*.

11.30 Pauze

12.00 Drs. Mirjam Duijvestijn (dierenarts, Departement infectieziekten & Immunologie, Faculteit Diergeneeskunde): *Besmettelijk idee voor diarree*

12.45 FelCan Award 'beste onderzoeksstage Geneeskunde Hond' 2012.

13.00 Lunch

13.45 Lezing winnaar FelCan Award 'beste onderzoeksstage Geneeskunde Hond' 2012.

14.00 Dr. Jeffrey de Gier (Specialist voortplanting, Faculteit Diergeneeskunde): *Zin en onzin van GnRH-implantaten bij de hond.*

14.45 Dr. Paul Mandigers (Specialist neurologie, Faculteit Diergeneeskunde, specialistencentrum De Wagenrenk): *Tijd voor bezinning: een voorstel voor de aanpak van erfelijke problemen binnen raspopulaties.*

15.30 Einde dag

Welzijn van de hond: biologische feiten versus menselijke perceptie

Dr. Alessia Ortolani, PhD
Departement Dier in Wetenschap en Maatschappij, Faculteit Diergeneeskunde
Universiteit Utrecht

Introduction
In a recent survey of Dutch small animal veterinarians 95% of respondents agreed that it is the veterinarian's job to determine the welfare state of a dog, however almost half of the respondents also reported that they may not be well enough equipped to assess dog welfare[1].
The most frequently encountered potentially dog welfare compromising situations reported by veterinarians included clinical problems (such as obesity), but also behavioural problems (such as fear or aggression) and owner-dog interaction issues (such as humanizing the dog). We do not know, however, if and to what extent dogs also perceive these situations as being welfare compromising.
"An individual is in a positive welfare state when it has the freedom adequately to react to the demands of the prevailing environmental circumstances and reach a state that it perceives as positive"[2]. Assessments of welfare should thus comprise measures of individuals' coping responses over time. In dogs, behaviour, heart rate and salivary cortisol responses have been used as measures of emotional state in different conditions, such as with stress, fear or anxiety provoking stimuli. However, to our knowledge, these parameters have not been previously used as indicators of welfare in dogs. We measured the behavior, body temperature, heart rate variability and salivary cortisol of 105 dogs in 11 different Dutch veterinary clinics and show that these parameters can be used as indicators of their adaptive capacity, i.e. welfare state[3].

Methods:
A standardized procedure was developed:
1) all dogs were placed on the vet's exam table and were fitted with a Polar® RS800CX digital HR monitor[4] with R-R interval recording. 2) A "5 minute observation" immediately followed this procedure: dogs stayed on the exam table next to their owners and were filmed with a videocamera the entire time. Owners were allowed to interact with their dogs but the veterinarian had no contact (physical or verbal) with the dog. 3) At the end of the observation period, the vet consult began and the dog's rectal temperature was measured. 4) 10-15 minutes after starting the observation procedure a saliva sample was collected from the dog with two eye sponges[5] (BD VisitecTM®), immediately placed on ice and then frozen at -20°C.
Data analyses
Behaviour: dog behaviours exhibited during the five-minute observation period were analyzed from videos using JWatcherTM® (version 1.0) by two observers. Inter-observer reliability for all behaviours was calculated with Cohen's Kappa (panting and sniffing ≥ 0.85).
Heart rate variability: time and frequency domain HRV indices3 from R-R interval data were generated with the Kubios® HRV (version 2.0) software.
Salivary cortisol: all saliva samples were thawed, centrifuged and assayed for salivary cortisol using a highly-sensitive ELISA kit (Salimetrics Europe Ltd.).

Results:
Dogs exhibited variable responses displaying both behaviors previously reported as being "stress indicators[6]", such as panting (55%), and exploratory behaviors, such as sniffing table (47%). Preliminary findings show that: 'panting' is significantly ($p<0.05$) positively correlated with salivary cortisol values and body temperature, while 'sniffing table' is negatively correlated ($P<0.05$) with cortisol values but significantly positively correlated with dog's curiosity (assessed by owner). The rate/duration of 'panting' behavior during the 5 minute standardized observation varied among dogs and four different 'coping responses' were observed: 1) a rather invariable high response; 2) an initially low response increasing over time; 3) an initially high response decreasing over time; and 4) a low or null response (non-responders). Panting dogs showing coping responses 1 and 2 have lower heart rate variability, based on the NN50 index[7], than non-panting dogs (coping response 4).

Conclusions
These preliminary results suggest that 'panting' and sniffing table' can be important behavioural indicators of dogs' adaptive capacity, and thus welfare state[3], during a vet visit. Heart rate variability may also be a potentially useful index of welfare in dogs and its applicational value is currently under investigation.

This study is part of the 'Welzijn Gezelschapdieren' research program funded by the Dutch Ministry of Economic Affairs, Agriculture and Innovation (EL&I).

References

1. Winkel, D., Ortolani, A., Ohl, F. 2012. Dutch veterinarians opinions on dog welfare issues. Poster presented at Minding Animals Conference 2012, July 4-6, Utrecht University.

2. Ohl, F., Hellebrekers, L.J. 2009. Animal welfare - The veterinary concept. Tijdschrift voor Diergeneeskunde, 134: 754-755.

3. Ohl, F., and van der Staay, F.J. 2011. Animal Welfare: at the interface between science and society. The Veterinary Journal 192: 13-19.

4. Jonckheer-Sheehy, V., Vinke, C., Ortolani, A. 2012. Validation of a Polar® human heart rate monitor for measuring heart rate and heart rate variability in adult dogs under stationary conditions. J. Vet. Beh. 7: 205-212.

5. Dreschel, N.A., Granger, D.A., 2009. Methods of collection for salivary cortisol measurement in dogs. Horm. Behav. 55, 163-168.

6. Beerda, B.; Schilder, M. B. H., van Hooff, J. A. R. A. M., deVries, H. W., Mol, J. A. 1999. Chronic stress in dogs subjected to social and spatial restriction. I: Behavioral responses. Physiology & Behavior, Vol. 66, No. 2, pp. 233–242.

7. von Borell, E., Langbein, J., Despres, G., Hansen, S., Leterrier, C., Marchant-Forde, J., Marchant-Forde, R., Minero, M., Prunier, A., valance, D., Veissier, I. 2007. Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals – A review. 2007. Phys. Beh. 92: 293-316.

Emerging zoonosen bij honden

Dr Joke van der Giessen
specialist veternaire microbiologie RIVM, Bilthoven

Emerging zoonosen bij honden

Joke van der Giessen

RIVM, Bilthoven
CVI, Lelystad

Vragen: joke.van.der.giessen@rivm.nl

http://www.rivm.nl/cib/

2

Zoonosen: Infectieziekten afkomstig van dieren

Vlees

Water

Direct contact

Vectoren

3

Van infectieziekten naar emerging zoonoses

Lijst 1415 infectieziekten bij de mens

- **217 Virusen**
- **538 Bacterien and Rickettsiae**
- **307 Schimmels**
- **66 Protozoa**
- **287 Helminthen**

863 (61%) zijn zoonotisch

175 emerging pathogenen en 75% zijn zoonotisch
Viruses and protozoa most likely, helminths unlikely

(Taylor et al, Phil.Trans. R. Soc. London B. Biol. 2001)

4

Emerging zoonosen bij de hond

- Virussen:
  - Rabies
- Bacterien:
  - Leptospirose
- Parasieten:
  - Echinococcose of lintwormen
  - Leismania
  - Bayliascaris

6

Rabies bij de hond
Klassieke rabiesvirus

Overdracht virus via bijten

Incubatietijd afhankelijk waar de beet plaatsvond (2 weken-maanden)
Virus gaat via zenuwbanen naar de hersenen en dan in speeksel

Symptomen hond:
Koorts, geen eetlust
Afwijkend gedrag
Rusteloos
Agressief gedrag

Klasieke Rabies

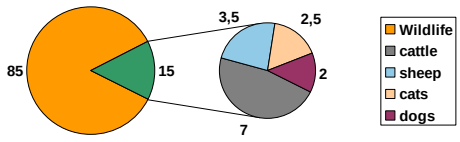
Nederland rabiesvrij

Risico's door import van honden
uit rabies landen (Afrika, Azie)

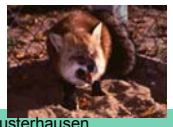
Verdachte hond: quarantaine

Preventie:
Vaccinatie, verplicht bij reis naar buitenland

Rabies In Europa



Klassiek rabies in NL uitgeroeid, EBLV endemisch
Surveillance klassieke rabies: passief vossen

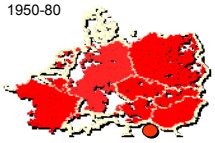


Bron: Thomas Muller, Wusterhausen

Rabies in Europa:

orale vaccinatieprogramma bij vossen

1950-80



2004

Eptesicus serotinus
(Laatvlieger)

EBL virus: 252/1219=21%

Myotis Dasycneme
(meervleermuis)

5/129=4%

Kans op vleermuisrabies in NL?

- **Inschakelen GGD**
- **Onderzoek vleermuis CVI, Lelystad**
- **Behandeling volgens LCI protocol**
- **Meest voorkomende zoonosevragen aan GGD**

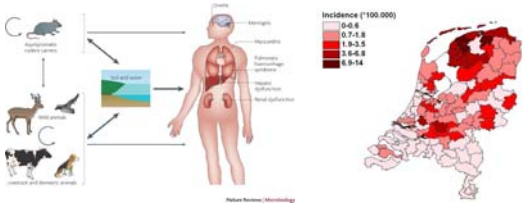
European Bat Lyssavirus genotype V
(Van der Poel et al, EID)

Emerging zoonosen bij de hond

- Virussen:
  - Rabies
- Bacterien:
  - Leptospirose
- Parasieten:
  - Echinococcose of lintwormen
  - Leismania
  - Bayliascaris

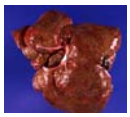
Leptospirose

Bacterie: L. Interrogans serovar Icterohaemorhagiae (bruine rat)
L. Interrogans serovar Canicola (hond)



Kliniek, Diagnostiek en behandeling bij de hond

Symptomen
- Hoge koorts
- Maagdarmontsteking met braken en diarree (bloederig)
- Geelzucht (leverontsteking)
- Donkere urine
- Ernstige uitdroging
- Stuwing van de slijmvliezen
- Lusteloosheid
- Acuut nierfalen
- Mogelijke sterfte



Diagnostiek: kweek of PCR (bloed/urine) of bloedonderzoek antilichamen

Behandeling:Antibiotica, Rehydratie, verpleging

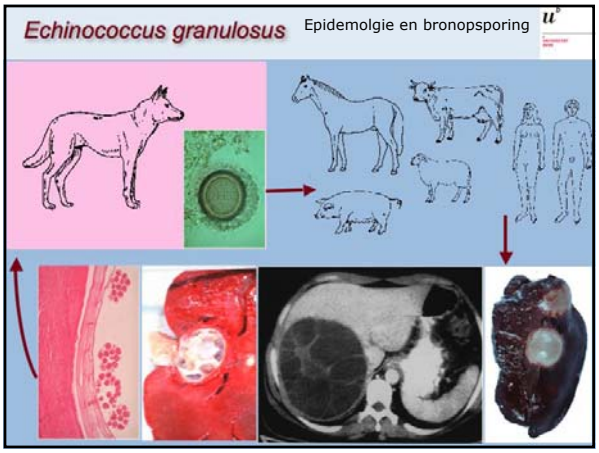
Preventie: Vaccinatie jaarlijks (zwemmen)

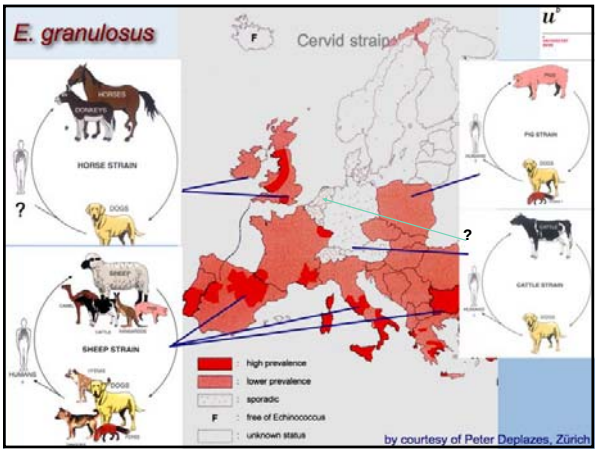
Emerging zoonosen bij de hond

- Virussen:
  - Rabies
- Bacterien:
  - Leptospirose
- Parasieten:
  - Echinococcose of lintwormen
  - Leismania
  - Bayliascaris

Echinococcose

- **Echinococcus granulosus (3-11 mm) hond**
- **Echinococcus multilocularis (1,5 – 4,5 mm) vos**





Echografie Echinococcus cysten

19

Besmetting hond

- Vakantie Zuid Europa: eten muizen in besmette gebieden
- Import van zielige puppies uit Zuid Europa
- Eten van besmet rauw vlees (Zuid Europa of na import)

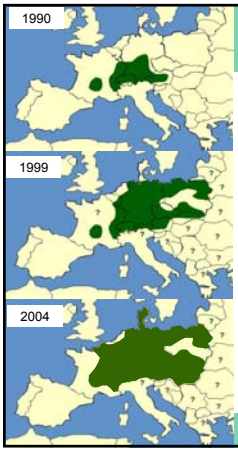
- Wat te doen:
- Regelmatig ontwormen
  - Ontwormen honden na terugkomst van vakantie met ontwormmiddel tegen lintwormen (praziquantel)
  - Geen zielige honden mee terug nemen uit Zuid Europa
  - Geen honden aanschaffen uit Zuid Europa
  - Geen knaagdieren laten eten (vast houden)
  - Geen rauw vlees voeren

20

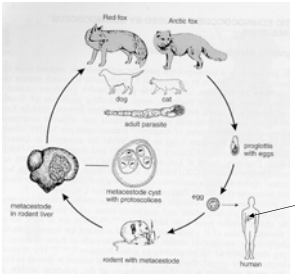
Vossenlintworm

21

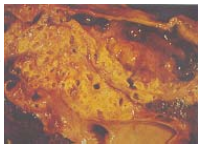
Vossenlintworm in Europa



Alveolaire echinococcose



Prepatent periode 30 dagen
Patent periode 60 dagen
Incubatietijd muis 112 dagen
Incubatietijd mens: 5-15 jaar



23

Hond met alveolaire echinoccose in Nederland

(***tijdschrift voor diergeneeskunde november 2007***)

Veel ontstekingen op buikvlies en sterk vergrote lever.

24

Oonderzoek naar de vossenlintworm

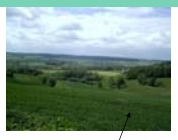
1998-2000

Prevalentie 9.4%

2002-2003

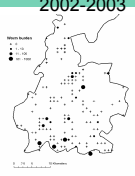
Prevalentie12,6%

Spreiding in Limburg



1996-1998

2002-2003



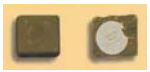
R0 1.6 (95% CI: 1.1-3.5)

Spreading of the parasite in Limburg by 2.7 km/year

Control : R0 is proportional to the fox population density

Takumi & van der Giessen, Int. J. Parasitol. 2008

Is bestrijding van de vossenlintworm mogelijk?



Preventie vossenlintworm

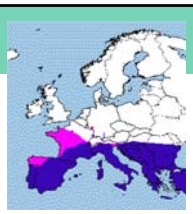
- **Raak met de blote hand geen uitwerpselen of kadavers van vossen aan.**
- **Blijf uit de buurt van vossenholen en zorg er ook voor dat eigen honden ervan wegblijven.**
- **Wilde bosvruchten, zelf geplukte paddestoelen, valfruit en groenten altijd grondig wassen. We adviseren groenten en fruit uit risicogebieden te koken voor consumptie. Invriezen in huishoudelijke diepvriesapparaten werkt niet, omdat die niet beneden de -18°C vriezen, terwijl de vossenlintwormeitjes pas bij -80°C gedood worden.**
- **Na grond-, bosbouwwerkzaamheden, tuinieren en contact met honden en katten altijd goed handen wassen met water en zeep.**
- **Ontworm jachthonden in gebieden waar de vossenlintworm voorkomt. Doe dit elke 4 weken met een wormmiddel actief tegen deze lintworm (praziquantel).**
- **Ontworm honden en katten in Zuid-Limburg en Oost-Groningen, die regelmatig buiten los lopen, elke 4 weken een wormmiddel actief tegen deze lintworm (praziquantel).**
- **Ontworm honden en katten die op vakantie zijn geweest in een endemisch gebied (België, Frankrijk, Duitsland, Zwitserland, Oostenrijk, Tjechie, Polen, Baltische Staten) tweemaal met een praziquantelhoudend middel. Zorg dat tot twee dagen na ontwormen de feces niet in het milieu komt door feces via het huishoudelijk afval af te voeren. Niet bij het GFT afval.**

Emerging zoonosen bij de hond

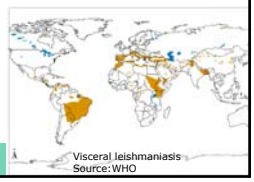
- Virussen:
  - Rabies
- Bacterien:
  - Leptospirose
- Parasieten:
  - Echinococcose of lintwormen
  - Leismania
  - Bayliascaris

Leishmania

- Emerging infectie in Europa
- Vector → rukt op naar Noorden
- Toename patienten in Nederland
- Niet alleen in de tropen
- Reservoir: honden



Presence of Phlebotomus
Dark: Many cases of Leishmaniasis



Visceral leishmaniasis
Source:WHO

Parasiet: Leishmania infantum (Europa)
Vector: Zandvliegen

Vector komt zover bekend in Nederland nog niet voor

Symptomen bij de hond

Geleidelijke toenemende lusteloosheid
Gewichtsverlies, wel goed eten
Bewegingsproblemen-gewrichtsklachten.
Koorts
Veel slapen
Bloedarmoede (bleke slijmvliezen)
Lymfeklieren vergroot, vooral in hals- en knieholte
Schilferige huid met kale plekken
Korsten op overgang huid-slijmvlies
Lange teennagels

Diagnostiek zieke hond, behandeling en preventie

PCR bloed of biopt beenmerg/lnn
Serologie indien negatief herhalen na weken

Dragerschap zonder symptomen

Behandeling
Medicamenteus langdurig

Preventie bij bezoek endemische landen zoals Zuid Europa:
Speciale tekenbanden (Scalibor)
Hond binnen houden rond zonsopgang/ondergang

Conclusie

- Emerging zoonosen komen ook bij de hond voor
- Voorkomen en besmetting in Nederland
- Niet voorkomen in Nederland, besmetting in buitenland
- Zuid Europa hoger risico: preventie en behandeling na terugkomst
- Insleep ziekten mogelijk in NL door meenemen zielige honden uit Zuid-Europa

Besmettelijk idee voor diarree

Drs Mirjam Duijvestijn
Departement I&I, Faculteit Diergeneeskunde

Besmettelijk idee voor diarree puppyproblemen

Mirjam Duijvestijn dierenarts/docent/SIO
Veterinaire Microbiologie
m.duijvestijn@uu.nl

Wat is uw achtergrond

- Wie is er fokker?

- Wie is er dierenarts?

- Overig??

Vraag

Wie van u heeft er in de afgelopen 6 maanden een of meerdere pups <1 jaar met acute diarree gezien?

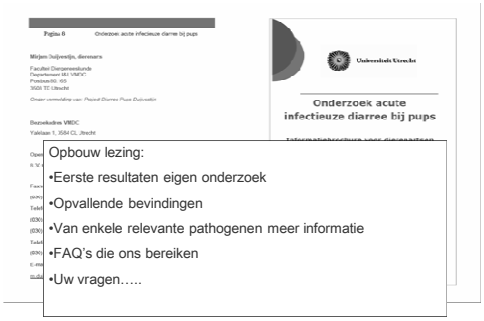
Vraag enquete: Had uw pup in de afgelopen 2 weken diarree?

Wat denkt u?

- A) 0%
- B) 5%
- C) 10%
- D) 20%

Risk of vomiting and diarrhoea in dogs. Hubbard K, et al. Vet Rec. 2007

Reden om diarree bij pups te onderzoeken



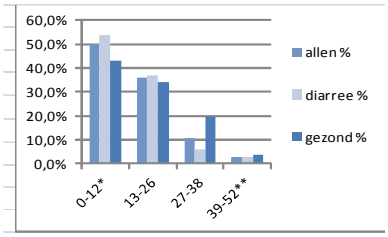
Opbouw lezing:

- Eerste resultaten eigen onderzoek
- Opvallende bevindingen
- Van enkele relevante pathogenen meer informatie
- FAQ's die ons bereiken
- Uw vragen…..

Waar kwamen de pups vandaan?

*** 113 pups met diarree**

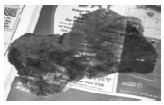
*** 56 controle pups zonder diarree**



Een voorbeeld van zo'n pup

- Een 3 maanden oude pup
- De pup eet minder en heeft diarree….

- Onze pup wordt in de loop van de dag steeds slechter, eet niets meer, braakt, de diarree is nu waterdun en bloederig.



- De pup wordt op de praktijk opgenomen. Dezelfde avond komt de pup te overlijden.

Oorzaken van infectieuze diarree bij pups

Viraal

- Parvo (CPV)
- Corona (CCoV)
- Rota (CRV)
- Hondenziekte (CDV)
- Besmettelijke leverziekte (HCC)

Parasitair

- *Giardia duodenalis*
- *Cystoisospora* spp.
- *Toxocara* spp.
- *Trichuris vulpis*
- *Cryptosporidium* spp.

Bacterieel

- *Salmonella* spp.
- *Clostridium* spp.
- *Escherichia coli*
- *Campylobacter* spp.

Gisten?

En vele anderen…….

- Behandelen?
- Of diagnostiek?
- Of diagnostiek en ondertussen behandelen?
- Wat staat me te wachten?

Of u nu fokker of dierenarts bent:

Besmettelijke diarree....

- Honden
- Andere diersoorten
- Mensen / dus ook personeel, of u zelf!

Voorkomen van transmissie!

Zoveel vragen, zo weinig tijd…

- Welke resultaten uit het onderzoek kunnen helpen om inzicht te verkrijgen/keuzes te maken?

De klachten: opvallende bevindingen

- Bloedbijmenging
- Braken
- Algehele malaise
- Minder eten
- Koorts
- Opname

Pups met diarree					totaal aantal
	Bloedbijmenging	0	68	60%	113
		1	45	40%	
	Opgenomen in praktijk	0	53	85%	62
		1	9	15%	
	Braakklachten	0	53	49%	108
		1	55	51%	
	Algehele malaise	0	52	49%	107
		1	55	51%	
	Verminderde eetlust	0	45	44%	103
		1	58	56%	
	Koorts	0	90	84%	107
		1	17	16%	

Voorspellingen op basis van de studie

We gaan weer stemmen:

1: Komt diarree bij rashonden vaker voor?

4x zoveel rashonden dan kruisingen

- Top 5:
- Chihuahua
- Duitse herder
- Franse buldog
- Golden retriever
- Labrador

Voorspellingen op basis van de studie

We gaan weer stemmen:

2: hebben reuen meer kans op diarree?
Of teven??

Voorspellingen op basis van de studie

3: wat zegt de herkomst van een pup?

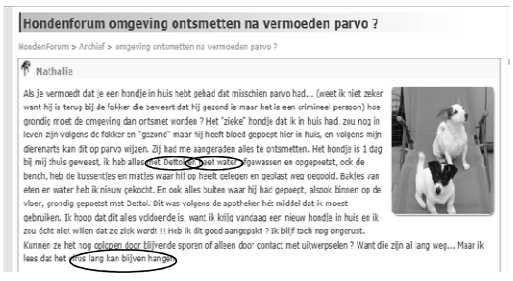
- Pups afkomstig van grote fokkers die meerdere rassen aanbieden hebben meer risico op aanwezigheid van een aantal pathogenen…..
- CPV
- CCoV
- Cystoisospora spp.

En de kans dat pups aan de klachten overlijden is groter……

Maar wat betekent dit nu?

omschrijving	0/1	control pups	%	diarree pups	%	totaal aantal	significantie (2-tailed)
Meerdere pathogenen in feces							
geen pathogenen	0	18	53%	16	47%	165	0,031
1 pathogeen	1	20	37%	34	63%		
2 pathogenen	2	11	24%	35	76%		
3 pathogenen	3	7	30%	16	70%		
4 pathogenen	4	0	0%	11	100%		
5 pathogenen	5	0	0%	1	100%		

omschrijving	0/1	control pups	%	diarree pups	%	totaal aantal	significantie (2-tailed)
Pathogenen in feces							
Salmonella	0	56	34%	111	66%	168	0,401
	1	0	0%	1	100%		
Campylobacter spp.	0	30	34%	57	66%	168	0,745
	1	26	32%	55	68%		
C. Perferinges overmaat	0	50	35%	91	65%	168	0,183
	1	6	22%	21	78%		
Hemolitische coli	0	55	35%	100	65%	164	0,117
	1	1	11%	8	89%		
Toxocara canis	0	53	34%	104	66%	165	0,829
	1	3	38%	5	63%		
Cystoisospora	0	50	36%	89	64%	165	0,205
	1	6	23%	20	77%		
Giardia spp.	0	52	34%	99	66%	165	0,660
	1	4	29%	10	71%		
BrillendoosJesgisten	0	52	35%	97	65%	165	0,430
	1	4	25%	12	75%		
Parvo via PCR	0	49	37%	84	63%	164	**0,027**
	1	5	16%	26	84%		
Corona via PCR	0	49	41%	69	59%	163	**0,001**
	1	6	13%	40	87%		



Klinische verschijnselen CPV

- Incubatie periode 4-7 dagen
- Braken
- Anorexie , sloomheid
- Waterige vaak hemorhagische diarree
- Dehydratie
- Koorts, leukopenie
- Sterfte: zelden bij volwassen honden, pups afhankelijk van leeftijd en behandeling

sneltesten

Simpele test, lastige interpretatie……

Parvo-achtig ziektebeeld, parvo sneltest…

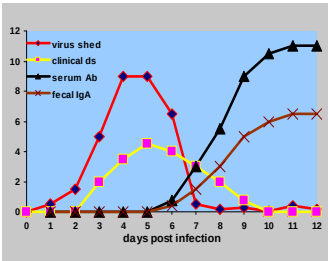
Negatief!

Vraag:Parvo-achtig ziektebeeld sneltest negatief, wat denkt u?

1) ligt aan de test: De test kan het aanwezige Parvovirus niet aantonen
2) ligt aan het virus: Het virus wordt door de test niet herkend; ander Parvovirus?
3) ligt aan het dier: een hele andere oorzaak dan Parvovirus veroorzaakt de klachten

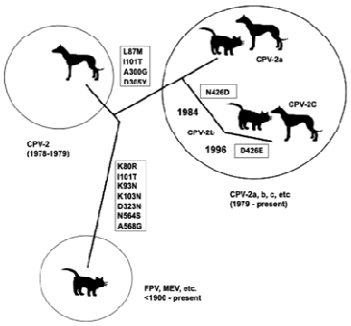
De test kan het aanwezige parvovirus niet aantonen

- te lage virus excretie
- Faecaal IgA
- detectiegrens



Vraag:Parvo-achtig ziektebeeld sneltest negatief, wat denkt u?

1) ligt aan de test: De test kan het aanwezige Parvovirus niet aantonen
2) ligt aan het virus: Het virus wordt door de test niet herkend; ander Parvovirus?
3) ligt aan het dier: een hele andere oorzaak dan parvovirus veroorzaakt de klachten



Bron:Hoelzer K, Parrish C R. The emerge of parvoviruses of canivores. Vet. Res. (2010) 41:39

Waarom is dit interessant?

- Diagnostiek: kunnen we deze nieuwe variant vinden met de sneltest?
- Kan deze nieuwe variant ook naar andere diersoorten spreiden?
- Beschermt vaccinatie tegen de nieuwe variant?

Diagnostiek: kunnen we deze nieuwe variant vinden?

201 PCR positieve monsters onderzocht

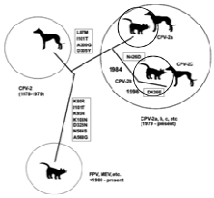
The percentage of positive in-house tests was 80.4%, 78.0% and 77.0% for CPV types 2a, 2b and 2c, respectively

Gebruikte test is de SNAP canine Parvovirus antigen test

Detection of canine parvovirus type 2c by a commercially available in-house rapid test. Decaro N, et all.Vet J. 2009

Kan deze nieuwe variant ook naar andere diersoorten spreiden?

- CPV-2 niet naar katten
- CPV-2 *varianten* WEL!



Vaccinatie bescherming tegen CPV- 2C

Er is voldoende onderzoek gedaan om te concluderen dat de huidige vaccins ook tegen CPV-2c effectief behoren te zijn, ook in NL

Daarnaast zijn er signalen over vaccine-failure

Van deze signalen is met name de vaccinatie geschiedenis en de serologie interessant

Parvo-achtig ziektebeeld sneltest negatief

1) ligt aan de test: De test kan het aanwezige Parvovirus niet aantonen
2) ligt aan het virus: Het virus wordt door de test niet herkend; ander Parvovirus?
3) ligt aan het dier: niet het parvovirus maar iets anders veroorzaakt de klachten

Vraag:

- Hoe groot is de prevalentie van CPV bij pups met diarree met bloedbijmening?
- A. 0-25%
- B. 26-50%
- C. 51-75%
- D. 76-100%

CCoV

- Enteraal CcoV subtype I
- Enteraal CcoV subtype II

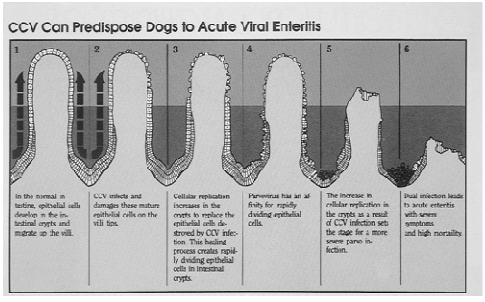
- Respiratoir CRCoV apart in groep 2

Infecties met enteraal CCoV

- Lokale infectie van het darmkanaal
- Incubatietijd 1-4 dagen
- doorgaans milde of asymptomatische infecties
- Alle leeftijden, geslachten en rassen
- Ernstiger verloop indien co-infecties met andere enteropathogenen
- Virusuitscheiding sommige honden langer, tot 6 maanden
- Pantroop Canine Coronavirus uitzonderlijk

CPV met CCoV samen

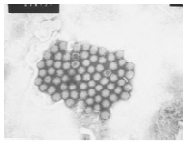
	CCoV		totaal
CPV	**afwezig**	**aanwezig**	
Afwezig	102	30	**132**
Aanwezig	15	16	**31**
totaal	**117**	**46**	**163**



Co-infectie parvovirus en coronavirus

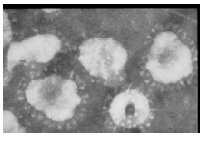
CPV

- - ss DNA (5,2 kb)
- Geen mantel
- Zeer resistent
- Korte uitscheiding



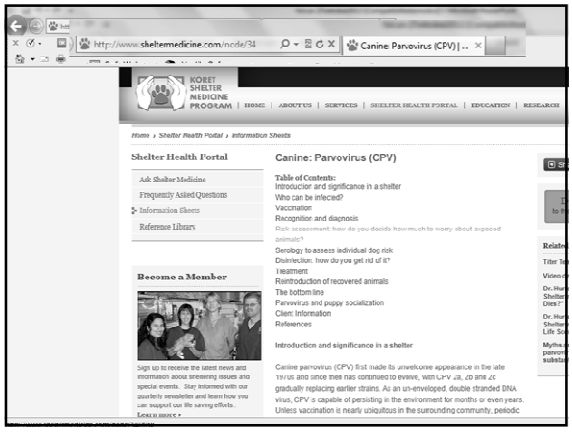
CCoV

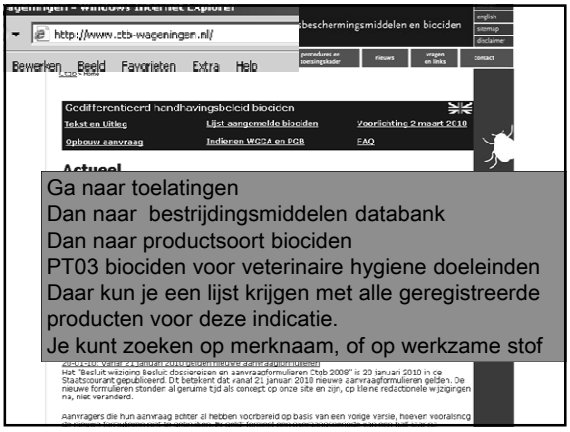
- + ss RNA (27-32 kb)
- Mantel
- Gevoelig voor detergentia
- Langere uitscheiding

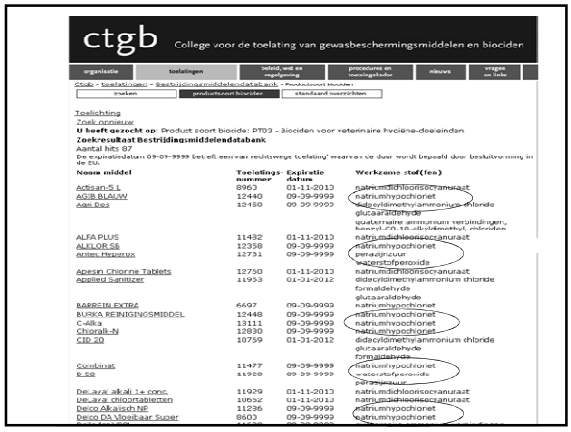


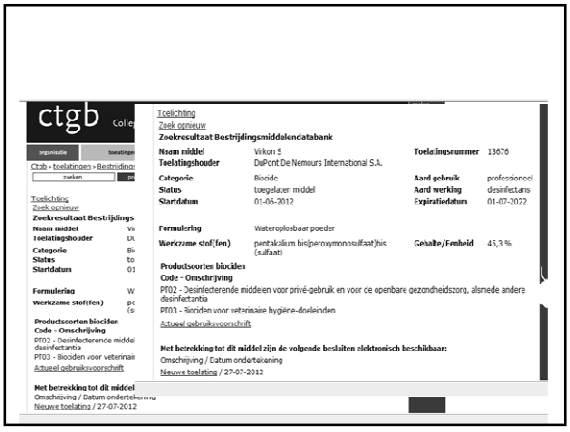
Forum vragen CPV:

- Dettol? Chloor?
- Hoe lang wachten tot je weer een pup neemt?
- Wanneer is een pup die hersteld is niet meer besmettelijk?









Take home message:

- Veel infectieuze agentia geassocieerd met diarree bij pups
- Diagnostiek zinvol, kritisch interpreteren
- Rol van Giardia, Toxocara, Campylobacter bijstellen?
- CPV en CCoV sterk gecorreleerd met diarree
  - CPV niet persistent, wel resistent
  - CCoV wel persistent, niet resistent

Zin en onzin van GnRH-implantaten bij de hond.

Dr. Jeffrey de Gier
Specialist voortplanting, Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren,Faculteit Diergeneeskunde

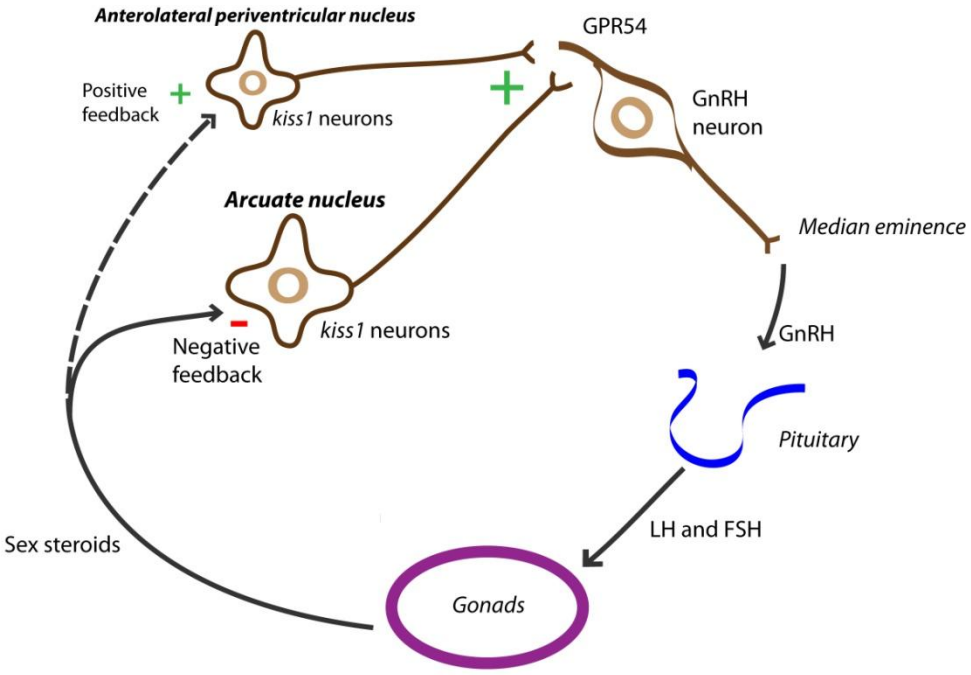
Het chirurgisch verwijderen van de eierstokken bij teven en de testes bij reuen zijn veel voorkomende ingrepen in de diergeneeskunde. Vooral bij de teef zijn er, naast de voor de hand liggende voordelen als het voorkómen van loopsheid en ongewenste nesten, ook medische voordelen. Preventie van aandoeningen als baarmoederontsteking en melkkliertumoren zijn belangrijke redenen om te kiezen voor neutralisatie (ovariectomie), doorgaans op jonge leeftijd. Toch is er ook soms een indicatie voor medicamenteuze voorkoming van loopsheid (oestruspreventie). Vaak omdat slechts tijdelijk oestruspreventie gewenst wordt (bijvoorbeeld bij fokteven) of langdurig in gevallen waarbij het risico van een operatie als hoog wordt ingeschat. Daarnaast zijn er eigenaren die zoeken naar een minder ingrijpende wijze dan chirurgie om langdurig het optreden van de loopsheid te voorkomen.
Medicamenteuze oestruspreventie is mogelijk met meerdere farmaca, waarvan progestagenen op dit moment in de praktijk het meest belangrijk zijn, mede omdat meerdere representanten van deze groep farmaca geregistreerd zijn voor deze indicatie bij honden. Het werkingsmechanisme van de progestagenen is nog niet bekend. Echter, gebruik van progestagenen kan de volgende bijwerkingen tot gevolg hebben:

- Cysteuze endometrium hyperplasie (CEH) – endometritis, een veel voorkomende vorm van baarmoederontsteking die ook spontaan voorkomt, dan meestal in de periode na de loopsheid waarin de plasmaprogesteronconcentratie verhoogd is.
- Verhoogde kans op het ontwikkelen van melkkliertumoren
- Verlengde dracht, wanneer een langwerkend progestageen wordt toegediend aan een drachtig dier
- Overmatige secretie van groeihormoon, wat suikerziekte tot gevolg kan hebben

Uitgezonderd de verlengde dracht hangt het optreden van deze bijwerkingen voor een groot deel af van de totale blootstelling aan progestagenen. Omdat proligeston een vrij zwak progestageen is zal de totale blootstelling bij gebruik volgens bijsluiter daarvan kleiner zijn dan bij megestrol acetaat (MA) of medroxyprogesteron acetaat (MPA).

Een alternatieve vorm van medicamenteuze oestruspreventie is wenselijk. Idealiter onderdrukt dit alternatief het optreden van loopsheden zeer effectief, heeft het geen systemische bijwerkingen, en is het effect geheel reversibel. Een logisch aangrijpingspunt voor een alternatieve vorm van medicamenteuze oestruspreventie is het manipuleren van de invloed van Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH). GnRH is een belangrijk hormoon in de hypothalamus hypofyse gonade-as (fig. 1). GnRH heeft als belangrijkste doel het stimuleren van de gonadotrofe cellen in de hypofyse om twee hormonen af te geven: Follikel Stimulerend Hormoon (FSH, o.a. van belang bij het starten van een loopsheid) en Luteiniserend Hormoon (LH, o.a. van belang bij het opwekken van de eisprong). Bij reuen worden dezelfde hormonen afgegeven, FSH en LH. Echter, hier sturen zij de productie van testosteron en de spermatogenese in de testes.

GnRH-agonisten en GnRH-antagonisten zijn mogelijke alternatieven voor medicamenteuze oestruspreventie, maar tot op heden bleken de GnRH antagonisten onbruikbaar, als gevolg van de kosten, ongeschiktheid voor gebruik op lange termijn, maar vooral wegens bijwerkingen (histamine release). Recent is echter gebleken dat de derde generatie GnRH-antagonist acyline veelbelovend is (Valiente et al. 2009 a/b).



***Figuur 1**. Schematisch model van de hypothalamus hypofyse gonade-as. Pituitary = hypofyse, Gonadotrophin-releasing hormone = GnRH, LH = luteiniserend hormoon, FSH = follikel stimulerend hormoon, Sex steroids = oestrogenen en testosteron, GPR54 = kisspeptin receptor.*

Wanneer GnRH-agonisten gedurende een langere periode continu worden toegediend, bijvoorbeeld in een zg. slow release formulering (een implantaat bijvoorbeeld), veroorzaken ze na verloop van enige tijd het ongevoelig worden van de hypofyse voor GnRH en daarmee het stoppen met de afgifte van FSH en LH. Het gevolg daarvan is oestruspreventie bij de teef en het stoppen met testosteronproductie en daarmee spermatogenese bij de reu. Aanvankelijk, kort na aanvang van de behandeling met GnRH-agonisten en voorafgaand aan het ongevoelig worden van de hypofyse voor GnRH, stijgt de afgifte van de gonadotrofe hormonen FSH en LH. Bij teven leidt dat bijvoorbeeld vaak tot loopsheidsverschijnselen.

De GnRH-agonist deslorelin (Suprelorin®; Virbac, Barneveld) is in Europa geregistreerd voor gebruik bij reuen met als indicatie: "inductie van tijdelijke onvruchtbaarheid bij gezonde, niet-gecastreerde, geslachtsrijpe reuen". Er zijn twee varianten op de markt met een minimale werkingsduur bij reuen van 6 maanden (4,7 mg deslorelin) of 12 maanden (9,4 mg deslorelin). Naast de geregistreerde indicatie zijn er andere indicaties denkbaar waarvoor het middel gebruikt zou kunnen worden. Hieronder volgen enkele indicaties waarmee al enige ervaring is opgedaan, onder andere oestruspreventie bij teven, zowel in de praktijk als in het onderzoek en wordt per indicatie aangegeven waarmee rekening gehouden moet worden indien toepassing overwogen wordt.

Chemische castratie reu

De term "chemische castratie" wordt gebruikt voor de hier beschreven GnRH-implantaten, maar ook voor de al veel langer geregistreerde progestagenen met sterk anti-androgene werking, waarvan delmadinon-acetaat (Tardak ®; Pfizer Animal Health; Vetadinon ®; AST, Oudewater) het meest bekende voorbeeld is. Verwarring ligt dus op de loer.

Uit meerdere onderzoeken zijn de werkzaamheid met betrekking tot de geregistreerde indicatie, de reversibiliteit en de veiligheid gebleken (Goericke-Pesch et al. 2009). Met de volgende zaken dient rekening gehouden te worden:

- *Werkingsduur*. Van het 4,7 mg deslorelin implantaat is een minimale werkingsduur van 6 maanden gebleken. Het is dus van belang om de implantatie tijdig te herhalen als er een langere werkingsduur wordt gewenst. De werkingsduur blijkt tussen individuen flink te variëren. Het 4,7 mg deslorelin implantaat werkt bijvoorbeeld minimaal 6 tot soms meer dan 12 maanden. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij reuen die in de toekomst ingezet zullen worden als dekreu.
- "*Flare-up effect".* Aanvankelijk veroorzaakt het implantaat en kortdurende stijging van de hormoonproductie, het duurt dus enige tijd, gemiddeld 2 weken, voordat de hormoonproductie vermindert tot basaal niveau en het effect meetbaar wordt. Vooral de kortdurende stijging van de plasma testosteronconcentratie, het "flare-up effect", kan klinisch gevolgen hebben. Voor eigenaren valt soms op dat het typische reuengdrag van een hond kortdurend toeneemt. Er wordt aangegeven dat reuen vanaf 6 weken na plaatsen van het implantaat onvruchtbaar zijn. Recent onderzoek en meerdere casus uit de praktijk hebben echter aangetoond dat sommige reuen ook na die periode nog enkele weken vruchtbaar kunnen zijn. Bij twijfel zijn vruchtbaarheidsonderzoek en/of gescheiden huisvesten van loopse teven aangewezen. Als deze implantaten gebruikt worden voor andere dan de geregistreerde indicaties, bijvoorbeeld goedaardige prostaat vergroting (BPH) of peri-anaalklieradenomen, dan wordt soms verergering van de problemen gezien. Er is echter weinig onderzoek naar het voorkomen van deze indicaties beschikbaar.
- *Gedrag*. Een belangrijke potentiële indicatie, waarvoor de deslorelin implantaten op dit moment niet geregistreerd zijn is het gebruik als "proefcastratie" voor die reuen waarvan de eigenaar twijfelt aan de wenselijkheid van de onomkeerbare castratie met betrekking tot de te verwachten gedragsveranderingen. Vooral het ongewenste reuengedrag, bijvoorbeeld: markeren, rijden, weglopen en dominant gedrag jegens andere reuen, wat vaak een reden is voor eigenaren om voor castratie te kiezen, blijkt na castratie regelmatig niet of onvoldoende te verbeteren. Recent eigen onderzoek heeft aannemelijk gemaakt dat de gedragsveranderingen na chirurgische en chemische castratie met een 4,7 mg deslorelin implantaat vergelijkbaar zijn.

Oestruspreventie
Zoals eerder vermeld zijn er indicaties voor medicamenteuze oestruspreventie. GnRH agonisten in slow release formulering kunnen het optreden van loopsheid uitstellen. Er is echter een aantal zaken waarmee rekening gehouden dient te worden.

- Kort na het toedienen van een GnRH-implantaat zal vaak een loopsheid optreden. Dit kan voorkómen worden door dieren erg jong, rond 4 maanden leeftijd, te behandelen. Ook behandeling tijdens de luteale fase, dus binnen 2 maanden na een loopsheid als de plasma progesteronconcentratie hoog is, verkleint de kans op loopsheidinductie, maar voorkomt deze niet met zekerheid. Het toedienen van progestagenen voorafgaand aan een GnRH implantaat leek loopsheidinductie niet in alle gevallen te voorkómen (Wright et al. 2001, Sung et al. 2006).
- *Risico's.* De opgewekte loopsheden blijken soms niet spontaan te eindigen, leidend tot persisterende loopsheid. Vooral bij oudere teven wordt na een GnRH implantaat soms endometritis gezien.
- De werkingsduur is variabel, al is er relatief weinig informatie over de in Nederland beschikbare implantaten met betrekking tot dit onderwerp. Van het 4,7 mg deslorelin implantaat is een minimale werkingsduur van 5 maanden gebleken. Het is dus van belang om de implantatie tijdig te herhalen als er een langere werkingsduur wordt gewenst.
- Er is nog erg weinig informatie over de kans op dracht na een periode van medicamenteuze oestruspreventie met behulp van GnRH-agonisten.

Oestrusinductie
Zoals hierboven vermeld werd leidt toediening van een GnRH implantaat bij teven vaak tot het optreden van loopsheid. Naast het voorkomen van loopsheden is daarom ook onderzoek gedaan naar het: "opwekken van een vruchtbare loopsheid bij teven" gebruik makend van GnRH agonist implantaten. Er zijn meerdere indicaties voor medicamenteuze oestrusinductie bij teven: planning (teven zijn gemiddeld maar twee keer per jaar loops), behandeling van anoestrus en voortplantingstechnieken waarbij oestrussynchronisatie van teven gewenst is. De meeste tot op heden onderzochte methoden bleken weinig effectief of gingen gepaard met teveel bijwerkingen. Op dit moment is het gebruik van de dopamine-agonisten bromocriptine en cabergoline het meest bruikbare alternatief om het interoestrusinterval te verkorten (Kutzler 2004; Okkens en Kooistra 2006). De volgende bevindingen werden daarbij gedaan.

- *Optreden loopsheid.* Vooral wanneer het implantaat in anoestrus wordt toegediend is de kans dat de teef loops wordt na implantatie groot. Het interval tussen implantatie en optreden van deze loopsheid is kort: gemiddeld wordt 4-8 dagen aangegeven.
- *Verloop loopsheid.* Niet in alle gevallen treedt er een eisprong op. Waarschijnlijk is tijdstip van toediening tijdens de oestrische cyclus daarbij de belangrijkste risicofactor, waarbij de kans op een eisprong het grootst is als de behandeling kort voor de verwachte loopsheid wordt toegepast.
- *Kans op dracht*. Het percentage dracht na dekking tijdens geïnduceerde loopsheden varieert nogal tussen de studies, maar lijkt vaak aan de lage kant, alhoewel een controlegroep in de meeste studies ontbreekt.
- *Verloop dracht.* In vrijwel alle studies over dit onderwerp wordt melding gemaakt van het optreden van abortus bij meerdere teven die drachtig waren na het opweken van de loopsheid met een GnRH implantaat. Waarschijnlijk is dit een gevolg van het te vroeg te gronde gaan van de progesteron producerende gele lichamen. Dit probleem wordt met name gezien als het implantaat na het opwekken van de loopsheid aanwezig blijft. Het is uit vervolgstudies echter nog onduidelijk welk moment optimaal is om het implantaat te verwijderen, bijvoorbeeld: meteen na aanvang van de loopsheid, rondom de pre-ovulatoire LH-piek of na de eisprong.
- *Risico's.* Logischerwijs worden na gebruik van GnRH implantaten voor oestrusinductie de eerder genoemde risico's op het induceren van een persisterende loopsheid en/of baarmoederontsteking ook vermeld.

Referenties:
Goericke-Pesch S, Spang A, Schultz M, Ozalp G, Bergmann M, Ludwig C, Hoffmann B. Recrudescence of spermatogenesis in the dog following downregulation using a slow release GnRH agonist implant. Reproduction in Domestic Animals 2009;44(Suppl 2):302-308

Kutzler MA. Estrus induction and synchronization in canids and felids. Theriogenology 2007;68:354-374

Okkens AC en Kooistra HS. Anoestrus in the dog: a fascinating story. Reproduction in Domestic Animals 2006;41(4):291-296

Sung M, Armour AF, Wright PJ. The influence of exogenous progestin on the occurrence of proestrous or estrous signs, plasma concentrations of luteinizing hormone and estradiol in deslorelin (GnRH agonist) treated anestrous bitches. Theriogenology 2006;66(6-7):1513-1517.

Valiente C, Romero GG, Corrada Y, de la Sota PE, Hermo G, Gobello C. Interruption of the canine estrous cycle with a low and a high dose of the GnRH antagonist, acyline. Theriogenology 2009a;71(3):408-11.

Valiente C, Diaz JD, Rosa DE, Mattioli G, Garcia Romero G, Gobello C. Effect of a GnRH antagonist on GnRH agonist-implanted anestrous bitches. Theriogenology 2009b;72(7):926-929.

Wright PJ, Verstegen JP, Onclin K, Jöchle J, Armour AF, Martin GB, et al. Suppression of the oestrus responses of bitches to the GnRH analogue deslorelin by progestin. Journal of Reproduction and Fertility 2001: 263-268.

Tijd voor bezinning: een voorstel voor de aanpak van erfelijke problemen binnen raspopulaties

Dr Paul Mandigers
specialistencentrum De Wagenrenk,
Universiteitskliniek Gezelschapsdieren, Faculteit Diergeneeskunde

Dr. Paul Mandigers
DVM, PhD, Dip RNVA, DipECVN
EBVS EUROPEAN BOARD OF VETERINARY SPECIALISATION

deWagenrenk
veterinair specialistisch centrum

Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren
Centrum voor Neurologie

Tijd voor bezinning:

een voorstel
voor de aanpak van erfelijke problemen
binnen raspopulaties

Erfelijke problemen bij de rashond

Waar staan we vandaag de dag?
Is er nog een toekomst?

Dr. Paul Mandigers
DVM, PhD, Dip RNVA, DipECVN
EBVS

deWagenrenk

Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren
Centrum voor Neurologie

BBC

YLE TV1

Heeft de rashond een toekomst ?

© P.J.J. Mandigers 2012

De Gelderlander zaterdag 19 december 2009

14 | dierenbescherming

vogelpost Dierenbescherming Nederland

'De documentaire Pedigree Dogs Exposed kon ik niet aanzien. Het bracht alleen uitzinnigen in beeld.'
Jeroen Dagnes, directeur van de Raad van Beheer op Kynologisch gebied

Kruistocht tegen de rashond

Een zijwaarts draaiende kop, hoog opgetrokken wenkbrauwen en een lange neus: kenmerken van de Cavalier King Charles Spaniel.

Dove honden, epileptische honden, honden die altijd hoofdpijn hebben: gevolgen van het fokken van rashonden. De Dierenbescherming wil er een eind aan.

door **Evert Gijsbrecht**
en **Eelco Smits**

De Nederlandse Dierenbescherming heeft de boodschap goed begrepen. Op de website van de dierenbeschermingsorganisatie staat een filmpje van een minuut of twee. Het is een montage van de onthoofdelijkste, meest kwetsuren-dragende, meest onnatuurlijke vormen van hondenfokkerij. Twee Chihuahua's die met een vervaarlijk gebrul op elkaar af gaan. Een Mopshond die zijn tong niet meer in zijn bek krijgt. Een Bulldog die zijn kop niet meer kan optillen vanwege de overmaat aan huid. Een Duitse Herder die zijn achterpoten niet meer kan gebruiken door een verkeerde heupstand. Een Basset Hound die zijn ogen niet meer kan sluiten door een verkeerde oogstand. Een Cavalier King Charles Spaniel die zijn kop niet meer kan optillen door een verkeerde schedelstand.

Dierenarts Paul Mandigers, die de beelden verzamelde, heeft vandaag, 19 december, de hele ochtend in de Gouse Rijtuigenhal voorlichting gegeven aan een groep geïnteresseerden. Hij is de initiatiefnemer van de Stichting Dierenwelzijn Hondenrassen, die zich ten doel stelt de dierenwelzijnsproblemen bij honden te bestrijden. Hij wil de publiciteit over de documentaire Pedigree Dogs Exposed, die de Dierenbescherming heeft gemaakt, gebruiken om de maatschappelijke discussie over rashonden op gang te brengen. Hij hoopt dat de Nederlandse Raad van Beheer op Kynologisch gebied, die de Nederlandse hondenstamboeken beheert, de fokregels voor honden zal aanpassen. Ook de politiek moet in actie komen, vindt hij. Hij wil dat de Tweede Kamer een motie aanneemt waarin de regering wordt gevraagd om de Wet dieren te wijzigen. Deze wet moet het mogelijk maken om bepaalde vormen van fokkerij te verbieden.

Mandigers is niet de eerste die de misstanden onder rashonden aan de kaak stelt. Een van de bekendste critici is de Britse presentator Jonathan Ruffer. Hij maakte in 2008 de documentaire Pedigree Dogs Exposed, die in Nederland onder de titel Gefokt om te lijden op de televisie te zien was. Ruffer is ook de auteur van het gelijknamige boek, dat in Nederland is verschenen bij uitgeverij Ambo.

Ruffer is vandaag ook in Nederland. Hij is te gast bij de Raad van Beheer op Kynologisch gebied, die vanavond in Arnhem een bijeenkomst over de documentaire organiseert. Ruffer zal daar een lezing houden. Ook Mandigers zal aanwezig zijn.

Jeroen Dagnes, directeur van de Raad van Beheer op Kynologisch gebied, vindt dat de documentaire Pedigree Dogs Exposed een vertekend beeld geeft van de rashondenwereld. 'Ik kan de documentaire niet aanzien. Het bracht alleen uitzinnigen in beeld.' Dagnes vindt dat de Raad van Beheer op Kynologisch gebied de afgelopen jaren al veel heeft gedaan om de gezondheid van honden te verbeteren. Zo zijn er regels opgesteld voor de fokkerij met honden die erfelijke afwijkingen hebben. Ook is het verplicht om honden te laten testen op erfelijke oogafwijkingen voordat ze gefokt mogen worden.

Dagnes vindt dat de Nederlandse Dierenbescherming zich niet moet bemoeien met de fokkerij met rashonden. Hij wijst erop dat de Dierenbescherming zich ook niet bemoeit met de fokkerij met kippen die zo veel vlees aanzetten dat ze niet meer op hun poten kunnen staan.

'Wie niet scant, is een moordenaar van het ras'

Het eigen Dawa School in een Oosterhoutse hondenschool is de eerste in Nederland die een cursus geeft over het scannen van honden. Dat is een onderzoek waarbij de hond onder narcose wordt gebracht en er met een soort echoapparaat wordt gekeken of de hond erfelijke afwijkingen heeft. Deze cursus is ontwikkeld door Rodger Dapp uit Canada. Hij is de oprichter van de Canine Health Foundation, een onderdeel van de Amerikaanse Kennelclub. Dapp is ook de oprichter van het Orthopedic Foundation for Animals, een van de meeste en beste onderzoeksinstituten op het gebied van erfelijke afwijkingen bij honden. Dapp is ook de auteur van het boek Dapp on Dogs, dat in Nederland is verschenen onder de titel Dapp over honden.

Cavalier King Charles Spaniel Sir Basil uit 'Het Overspelhondje'

Van meer man onder honden hier. Van 'Wie niet scant, is een moordenaar van het ras' tot 'Ik ben de populairste in Nederland'. Honden die zich niet meer op hun poten kunnen houden. Honden met zo veel huid dat ze niet meer kunnen zien. Honden die niet meer kunnen ademen. Honden die niet meer kunnen zijn wat ze zijn. Honden die niet meer kunnen... ja, wat?

Redelijk gezond

- Lees actuele berichten in mijn persoonlijke column. Het staat bovenaan de pagina. Ik ben 'Het meest eenzame hondje'.
- De **Belgische Herder** wordt niet heel oud en heeft weinig ziektes. Het is de meest gezonde hond die er is.
- Het **Bedlington** is het ras de meest lijkt op een lam. Het heeft een vervelende, erfelijke ziekte: koper-stapeling in de lever. Het is een van de meest gezonde honden.
- De **Beagle** is een van de vier honden die ik niet heb gefokt.

Echt ziek

- De **Cavalier King Charles Spaniel** heeft de grootste kans op hartklachten. Ook heeft het last van holtes in de hersenen.
- De **Chihuahua** heeft vaak een doorgroef aan de voorkant van de schedel. Dat kan epilepsie tot gevolg hebben.
- De **Engelse Bulldog** heeft vaak een te lange zachte verhemelte. Hierdoor kan het dier niet goed ademen.
- De **Labrador** heeft vaak erg gevoelige heupen en elleboogen.
- De **Mopshond** heeft vaak een te grote hoeveelheid huid. Hierdoor kan het dier niet goed zien.

'De hondenwaan zijn kunstmatig, ze zijn door mensen bedacht'

Als ik de vraagstelling hoor, heeft vandaag, is het wel even slikken. Ik ben de eerste om te zeggen dat ik van honden houd. Ik heb er zelf twee. Maar ik ben ook de eerste om te zeggen dat ik van mensen houd. Ik heb er zelf twee. Maar ik ben ook de eerste om te zeggen dat ik van kunstmatige honden

Waarom gaat het mis?

Variation in genome-wide mutation rates within and between human families.

Conrad DF, Keebler JE, DePristo MA, Lindsay SJ, Zhang Y, Casals F, Idaghdour Y, Hartl CL, Torroja C, Garimella KV, Zilversmit M, Cartwright R, Rouleau GA, Daly M, Stone EA, Hurles ME, Awadalla P;

1000 Genomes Project.

Nat Genetics
2011
12;43(7):712-4

Conclusie

We zijn allemaal drager van 10 a 20 erfelijke ziekten

© P.J.J. Mandigers 2012

Canine Morphology: Hunting for Genes and Tracking Mutations

Abigail L. Shearin & Elaine A. Ostrander

Plos Biology

2010

Conclusie

De meeste hondenrassen zijn allemaal drager van ongeveer 5 erfelijke ziekten

© P.J.J. Mandigers 2012

Waarom gaat het mis?

Wie of wat we zijn:

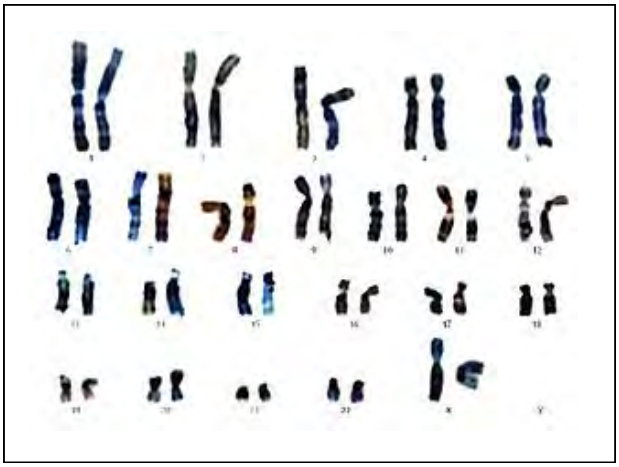
- Is (deels) vastgelegd in het DNA (dan wel RNA) wat ieder levend organisme heeft
- Dit totaal van DNA is het genoom
- Het genoom van ieder individu is UNIEK (hoewel vaak nagenoeg gelijk)
- Het totaal van DNA ligt verspreid over de chromosomen

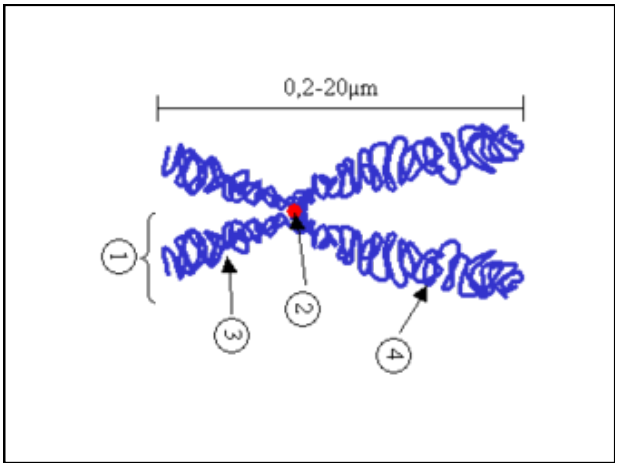
© P.J.J. Mandigers 2012

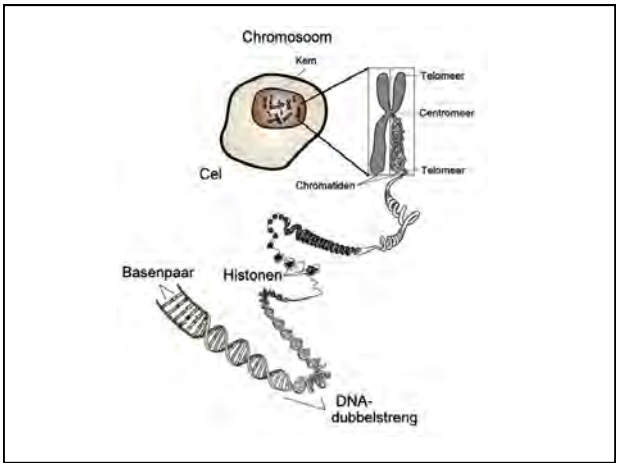
Chromosomen

- Ieder levend organisme heeft een bepaalde hoeveelheid chromosomen met een bepaalde hoeveelheid DNA
- Mens: 46
- Hond: 78
- Paard: 64
- Fruitvlieg: 8

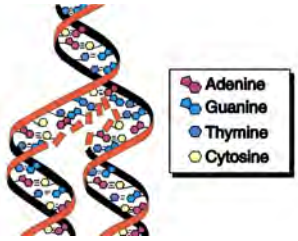
© P.J.J. Mandigers 2012

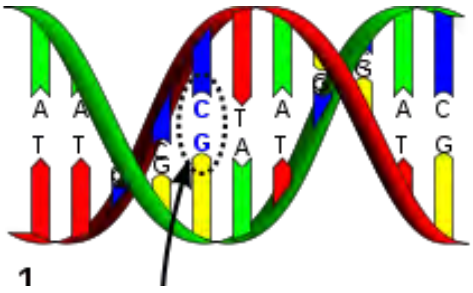


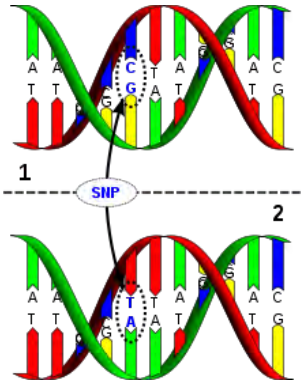




Deoxyribonucleïnezuur of **DNA**





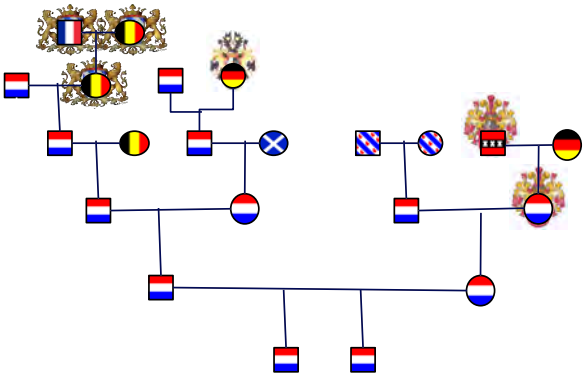


Heeft de rashond een toekomst ?

Mens

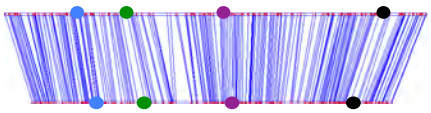
(± 20.000 genen)

© P.J.J. Mandigers 2012



Tasha

(± 19.700 genen)



Lindblad-Toh et al

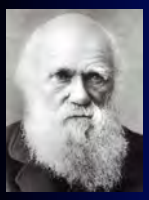
De hond

- Het genoom van de hond heeft een gemiddelde nucleotide heterozygotie van $8 * 10^{-4}$
- **Dit vergelijkbaar met de mens!**

© P.J.J. Mandigers 2012

Waarom gaat het mis?

© P.J.J. Mandigers 2012



Darwin:

The domestic dog diplays a remarkable level of phenotypic diversity and is arguably the most morphologically variable

(? 1870)

© P.J.J. Mandigers 2012

Waarom gaat het mis?

We hebben rassen gecreëerd.

© P.J.J. Mandigers 2012

Hond versus wolf

De hond heeft 5% verlies van nucleotide diversiteit

© P.J.J. Mandigers 2012

Hond versus rashond

Per ras meer dan 35% verlies!

© P.J.J. Mandigers 2012

BBC

Honden

De genetische diversiteit binnen een ras is zeer beperkt!

© P.J.J. Mandigers 2012

Gemiddelde inteeltcoefficient van een hondenras?

© P.J.J. Mandigers 2012

Een genetisch gezonde populatie?

Per generatie:
25 a 50 niet verwante vaders
25 a 50 niet verwante moeders

Inteelt coëfficiënt toename 0.5-1%

© P.J.J. Mandigers 2012

Hondenpopulaties zijn:

- Gesloten
- Te klein.
- Er verdwijnen constant dieren door:
  - selectie
  - inteelt
  - drift

© P.J.J. Mandigers 2012

Door inteelt, drift en selectie →
Ontstaat een homozygotere populatie

- Er is meer homozygotie en dus minder heterozygotie met als resultaat

→→→

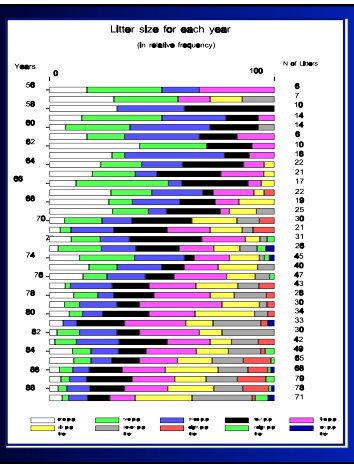
- Toename van erfelijke ziekten (je haalt ze naar boven).
- Meer schadelijke genen: afname van vitaliteit, fertiliteit en weerstandsvermogen.
- Meer afwijkend gedrag.

© P.J.J. Mandigers 2012

Fertiliteit:

- Afname worpgrootte per nest
- Afname totale worpgrootte per jaar
- Afname totaal aantal worpen per jaar
- Loopsheid waarneming neemt af
- Sex drive neemt af
- Geboortegewicht daalt
- Steriliteit neemt toe
- Meer geboortehulp nodig
- Meer postpartum problemen
- Draagtijd neemt toe

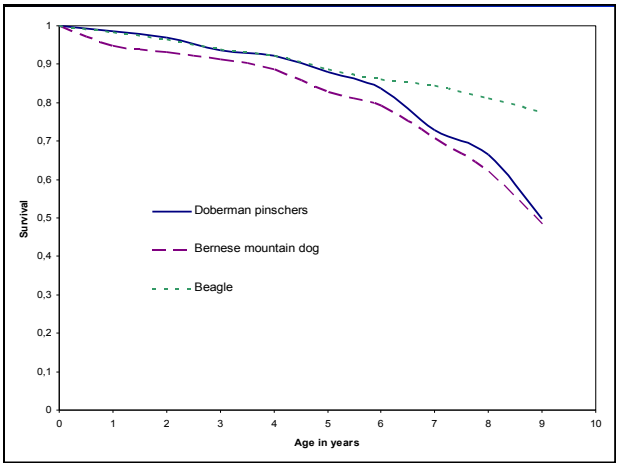
© P.J.J. Mandigers 2012



Vitaliteit:

- Hoger sterftepercentage bij de geboorte
- Hoger sterftecijfer tot aan de speentijd
- Hoger juveniel sterftecijfer
- Slechtere groei pups
- Lagere melkgift moederdier
- Grotere voederopname tov slechtere groei
- Hoger sterfte percentage bij alle dieren van de populatie

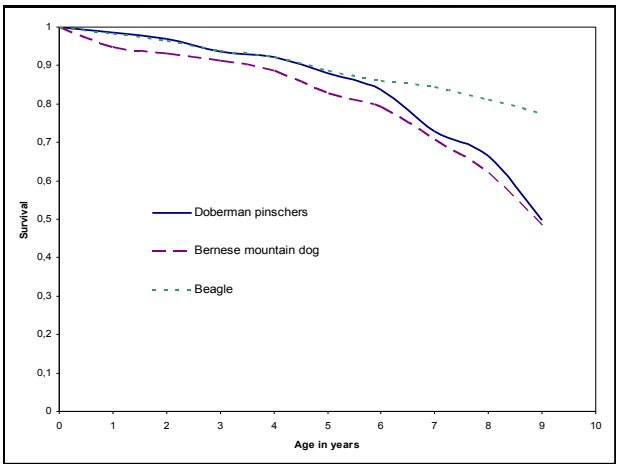
© P.J.J. Mandigers 2012



Weerstand:

- Grotere gevoeligheid voor ziekten
- Verminderde prestaties
- Grotere incidentie erfelijke ziekten

© P.J.J. Mandigers 2012



Fertiliteit:

- Afname worpgrootte per nest
- Afname totale worpgrootte per jaar
- Afname totaal aantal worpen per jaar
- Loopsheid waarneming neemt af
- Sex drive neemt af
- Geboortegewicht daalt
- Steriliteit neemt toe
- Meer geboortehulp nodig
- Meer postpartum problemen
- Draagtijd neemt toe

© P.J.J. Mandigers 2012

BBC

De oplossing is er!

© P.J.J. Mandigers 2012

© P.J.J. Mandigers 2012

© P.J.J. Mandigers 2012

Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis

Awano T, Johnson GS, Wade CM, Katz ML, Johnson GC, Taylor JF, Perloski M, Biagi T, Baranowska I, Long S, March PA, Olby NJ, Shelton GD, Khan S, O'Brien DP, Lindblad-Toh K, Coates JR

Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Feb 24;106(8): 2794-9

© P.J.J. Mandigers 2012

Met behulp van een Single Nucleotide Polymorfisme-chip analyse, 'fine mapping' techniek en gen sequentie werd een mutatie op SOD1 gevonden

© P.J.J. Mandigers 2012

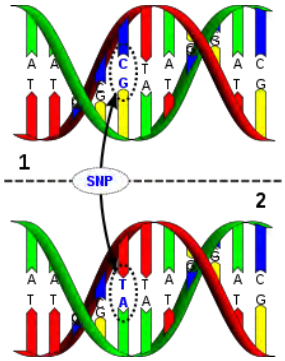
Single Nucleotide Polymorphism
Genomic markers

… C A C G A T T C G A T G G A C G T…

… C A C G A T A C G A T G G A C G T …

SNP
(Single Nucleotide Polymorphism)

© P.J.J. Mandigers 2012



Dog SNP Chips

Affymetrix Version 1:
26,500 SNPs (accuracy >99.6%)

Affymetrix Version 2:
49,500 SNPs (accuracy >99.7%)

Illumina array:
22,000 SNPs (accuracy >99.9%)

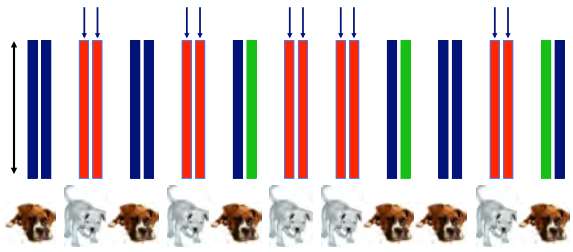
Illumina array: *Coming!*
~150,000 SNPs

>15,000 SNPs in common

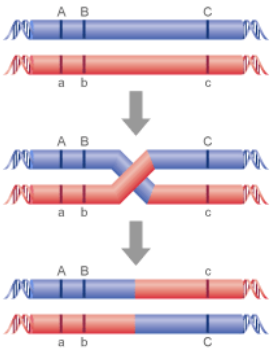
© P.J.J. Mandigers 2012

Stage 1: Gene mapping in one dog breed

Search entire genome for 500kb-1Mb disease-associated haplotype
Haplotypes & LD are long - few SNPs needed



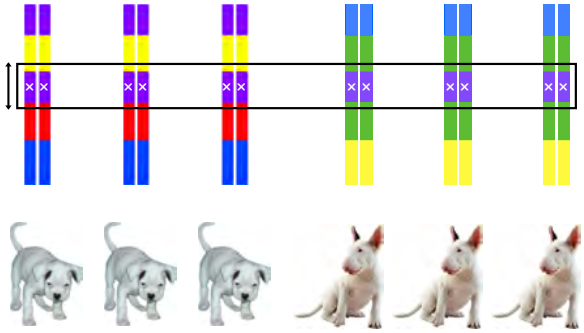
Lindblad-Toh et al



Lindblad-Toh et al

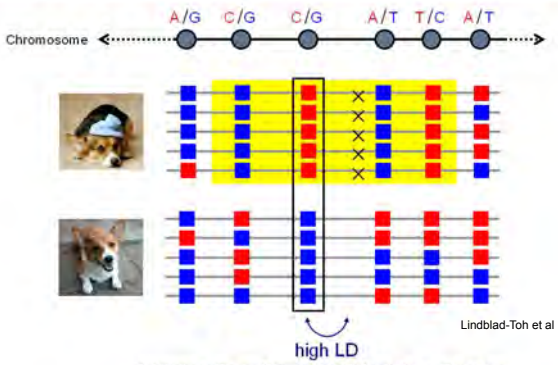
Stage 2: Fine mapping across dog breeds

Add related breeds and find shared ancestral haplotype (~10-20kb)



Lindblad-Toh et al

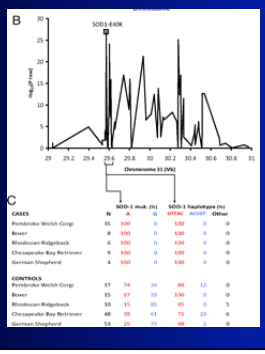
SNPs used for Association Mapping



Lindblad-Toh et al

LD (Linkage Disequilibrium) = correlation between 2 markers

Wat betekent nu de gen sequentie?



Lindblad-Toh et al

© P.J.J. Mandigers 2012

Genome-wide association analysis reveals a SOD1 mutation in canine degenerative myelopathy that resembles amyotrophic lateral sclerosis

Awano T, Johnson GS, Wade CM, Katz ML, Johnson GC, Taylor JF, Perloski M, Biagi T, Baranowska I, Long S, March PA, Olby NJ, Shelton GD, Khan S, O'Brien DP, Lindblad-Toh K, Coates JR

Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Feb 24;106(8): 2794-9

© P.J.J. Mandigers 2012

DM is een groot probleem

Ja / Nee

© P.J.J. Mandigers 2012

	Lijders	Dragers	Vrij
Boxer	86	57	14
CB Retriever	7	25	21
Duitse herder	7	30	83
Corgi	44	14	9
RR	4	15	21

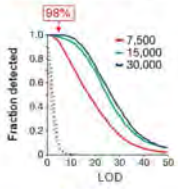
© P.J.J. Mandigers 2012

Study Design

Mapping simulations

Markers:

> 15,000 SNPs across genome



5x risk

100/100 Case/Control

Dogs:

Trait	Dogs	Power (LOD>5)
Recessive	20+20	100%
Dominant	50+50	100%
5-fold risk	100+100	98%

Lindblad-Toh et al

Saarlooswolfhond

- Nederlands ras
- Kleine populatie
- Gemiddelde inteelcoefficient 50%

© P.J.J. Mandigers 2012

Saarlooswolfhond

- 141 honden getest
- 70 dragers, 9 lijders en 62 vrij

- 4,25% lijders
- 50% dragers
- 45,75% vrij

© P.J.J. Mandigers 2012

	A	A
A	AA	AA
A	AA	AA

	A	a
A	AA	Aa
A	AA	Aa

	a	a
A	Aa	Aa
A	Aa	Aa

	A	a
A	AA	Aa
a	Aa	aa

	a	a
A	Aa	Aa
a	aa	aa

© P.J.J. Mandigers 2012

Saarlooswolfhond

- 141 honden getest
- 70 dragers, 9 lijders en 62 vrij

- 4,25% lijders
- 50% dragers
- 45,75% vrij

© P.J.J. Mandigers 2012

Hoe om te gaan met genetische ziekten?

- In kaart brengen → mutatie vinden
- Bewust fokken met dragers en lijders!
- Genetische diversiteit nastreven – verplichten en monitoren op
  → populatie genetisch niveau
  → moleculair niveau

© P.J.J. Mandigers 2012

Tijd voor bezinning:

een voorstel
voor de aanpak van erfelijke problemen
binnen raspopulaties

Pfizer
Animal Health

Proteq
Dier&Zorg
onderdeel van SNS REAAL

MERIAL
A SANOFI COMPANY

ROYAL CANIN

Virbac
ANIMAL HEALTH

Boehringer
Ingelheim