

Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift

MEI - JUNI 2016
VOL. 85 - NR 3

VERSCHIJNT TWEEMAANDELIJKS
PUBLISHED BIMONTHLY
ISSN 0303 9021
WWW.VDT.UGENT.BE
GENT X

Afgiftekantoor 9099 Gent X
v.u. Luc Peelman
Salisburylaan 133 - B-9820 Merelbeke

- Bacteriële zoönotische agentia afkomstig van vissen
- Farmacokinetiek van geneesmiddelen bij vogels
- Lymfoma van het mucosageassocieerde lymfoïde weefsel
- “Thunder Measure Vet Device”
- PPHD bij een beagle
- Arachnoid diverticulum bij een rottweiler
- Neusbloeden bij een jong paard na fenylefrinebehandeling
- De hond als kankermodel

UNIEKE BESCHERMING TEGEN BRD

NIEUW VACCIN

VEILIG EN GEMAKKELIJK

6 MAANDEN
BEWEZEN
BESCHERMING



BOVALTO Respi 3 suspensie voor injectie voor runderen. BOVALTO Respi 4 suspensie voor injectie voor runderen. Samenstelling: Een dosis (2 ml) bevat: Geïnactiveerde: bovine respiratory syncytial virus, stam BIO-24; bovine parainfluenza 3 virus, stam BIO-23; [Respi 4] bovine viral diarrhoea virus, stam BIO-25; *Mannheimia haemolytica*, serotype A1 stam DSM 5283; Aluminium hydroxide en Quillaja saponine [Quil A]. **Indicaties:** Voor de actieve immunisatie van runderen in afwezigheid van maternale antistoffen tegen: - parainfluenza 3 virus, ter vermindering van virus excretie als gevolg van een infectie; - bovine respiratory syncytial virus, ter vermindering van virus excretie als gevolg van een infectie; - [Respi 4] bovine viral diarrhoea virus, ter vermindering van virus excretie als gevolg van een infectie; - *Mannheimia haemolytica* serotype A1, ter vermindering van klinische symptomen en longlaesies. Aanvang van immuniteit (aangetoond door challenge): 3 weken na de basisvaccinatie. Duur van immuniteit (aangetoond door challenge): 6 maanden na de basisvaccinatie. **Bijwerkingen:** Na vaccinatie kan zeer vaak een lokale zwelling ter hoogte van de injectieplaats worden opgemerkt. Deze zwelling kan een diameter tot 7 cm bereiken, die gewoonlijk progressief reduceert en verdwijnt binnen 6 weken na vaccinatie. Er treedt vaak een voorbijgaande stijging van de lichaamstemperatuur op, die hoger was na de tweede injectie (maximaal 1,5°C) en die tot 3 dagen na de vaccinatie duurde. Overgevoeligheidsreactie kunnen zeer zelden optreden na vaccinatie. In dergelijke gevallen dient een geschikte symptomatische behandeling te worden verstrekt. **Dosering en toedieningsweg:** Eén dosis van 2 ml, subcutaan toegediend. Opwarmen vóór gebruik tot een temperatuur van 15 tot 25°C en de inhoud van de flacon schudden. **Basisvaccinatie:** Kalveren kunnen gevaccineerd worden vanaf een leeftijd van 2 weken. Kalveren van niet-geïmmuniseerde koeien: 2 injecties met een interval van 3 weken, vanaf een leeftijd van 2 weken. Wanneer de immunestatus van de koe onbekend is, moet het vaccinatieschema aangepast worden volgens het inzicht van de dierenarts. **Herhalingsvaccinatie:** Dien een enkele dosis toe 6 maanden na het voltooien van het basisvaccinatieschema. Het effect van de herhalingsvaccinatie werd aangetoond door meten van de serologische responsie. De werkzaamheid van de herhalingsvaccinatie werd niet aangetoond door challenge. **Aflevering:** Op diergeneeskundig voorschrift. Verdere informatie zie bijsluiter of bij Merial Belgium N.V., Leonardo Da Vincilaan 19, 1831 Diegem. Respi 3: BE-V483244, BE-V483253, BE-V48326. Respi 4: BE-V483271, BE-V483280 en BE-V483297. hr120416. © 2016. Alle rechten voorbehouden. MattArt 17241_2/05/16

VLAAMS DIERGENEESKUNDIG TIJDSCHRIFT

2016, vol. 85, nr. 3

INHOUD

Overzichtsartikels

- 115 R. JACOBS, A. DECOSTERE, A.M. DECLERCQ
Bacteriële zoönotische agentia afkomstig van vissen
- 124 R. HOUBEN, G. ANTONISSEN, S. CROUBELS, P. DE BACKER, M. DEVREESE
Farmacokinetiek van geneesmiddelen bij vogels en de toepassingen en beperkingen van dosisextrapolatie
- 133 C. VAN HOEY, W. VAN DEN BROECK, S. PRIMIS, S. VAN CRUCHTEN, C. VAN GINNEKEN, C. CASTELEYN
Lymfoma van het mucosa-geassocieerde lymfoïde weefsel

Reviews

- R. JACOBS, A. DECOSTERE, A.M. DECLERCQ
Bacterial zoonotic agents of fish
- R. HOUBEN, G. ANTONISSEN, S. CROUBELS, P. DE BACKER, M. DEVREESE
Pharmacokinetics of drugs in avian species and the applications and limitations of dose extrapolation
- C. VAN HOEY, W. VAN DEN BROECK, S. PRIMIS, S. VAN CRUCHTEN, C. VAN GINNEKEN, C. CASTELEYN
Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

Origineel artikel

- 141 T. DEWAELE, M. VAN EETVELDE, G. VERTENTEN, G. OPSOMER
‘Thunder Measure Vet Device’: een praktische en objectieve methode om de lichaamsconditie van melkvee te schatten

Original article

- T. DEWAELE, M. VAN EETVELDE, G. VERTENTEN, G. OPSOMER
The ‘Thunder Measure Vet Device’: an innovative tool to objectively score the body condition of dairy cows in the field

Casuïstieken

- 150 S. VAN DER MEEREN, V. BAVEGEMS, A. WILLEMS, ELKE VAN DER VEKENS, H. DE ROOSTER
Peritoneopericardiale hernia diafragmatica met eenmalige pericardiale effusie bij een beagle
- 157 L. GEERINCKX, E. ROYAU, I. GIELEN, S. BHATTI, M. TSHAMALA, L. VAN HAM
Complicaties na marsupialisatie van een arachnoïd diverticulum bij een rottweiler
- 163 P. KELLER, A. DUFOURNI, M. VAN DE VELDE, C. BAUWENS, G. VAN LOON
Neusbloeden bij een zesjarig paard na fenylefrinebehandeling voor een dorsale colonverplaatsing over de milt-nierband

Case reports

- S. VAN DER MEEREN, V. BAVEGEMS, A. WILLEMS, ELKE VAN DER VEKENS, H. DE ROOSTER
Peritoneopericardial diaphragmatic hernia with one-time pericardial effusion in a Beagle
- L. GEERINCKX, E. ROYAU, I. GIELEN, S. BHATTI, M. TSHAMALA, L. VAN HAM
Complications following arachnoid diverticulum marsupialization in a Rottweiler
- P. KELLER, A. DUFOURNI, M. VAN DE VELDE, C. BAUWENS, G. VAN LOON
Phenylephrine-induced epistaxis in a 6-year-old Quarter horse with nephrosplenic entrapment

Permanente vorming

- 167 E. ABMA, L. CICHELO, H. DE ROOSTER, S. DAMINET, N.N. SANDERS
De hond als kankermodel in de zoektocht naar nieuwe therapeutische alternatieven

Continuing education

- E. ABMA, L. CICHELO, H. DE ROOSTER, S. DAMINET, N.N. SANDERS
Pet dog cancer models in search of novel therapeutic alternatives

Vraag en antwoord

- 171 Vitamine A-supplementatie bij kanaries
171 Voedingssupplementen bij paarden

Uit het verleden

123, 156,
162

Foto cover: Luc Peelman, Melle

Dat aquacultuur van zowel voedsel- als siervissen een opmars kent, daar zijn we ons terdege van bewust. Onze grootwarenhuizen bieden een enorm gamma vis aan en de plaatselijke tuinentra verkopen een groot aantal soorten tropische tot koudwater en zoet- tot zoutwatervissen. Zo staat een prachtexemplaar van een tropische *discusvis* (**Symphysodon discus**) afgebeeld op de voorpagina van deze VDT-editie.

Waar consument en hobbyist zich vaak minder bewust van zijn, is het feit dat het contact met deze vissen kan leiden tot overdracht van infectieziekten die spreiden van dier naar mens, de zogenaamde zoönosen. Een reden om geen vis meer aan te raken hoor ik u denken? Helemaal niet. Er bestaan heel wat manieren om zich te wapenen tegen besmetting met zoönosen (cf. pg. 115).

Tekst: Annelies Declercq

VLAAMS DIERGENEESKUNDIG TIJDSCHRIFT

ISSN 0303-9021

<http://vdt.UGent.be>

Hoofdredacteur en verantwoordelijke uitgever: Luc Peelman
Coördinator en eindredacteur: Nadia Eeckhout
Redacteur rubriek "Uit het verleden": Luc Devriese

Redactiecomité:

P. Bols, C. Burvenich, E. Cox, S. Daminet, P. De Backer, P. De-prez, L. Devriese, R. Ducatelle, M. Haspeslagh, M. Hesta, K. Houf, J. Laureyns, I. Polis, J. Saunders, P. Simoens, L. Van Ham, F. Van Immerseel, A. Van Soom, A. Van Zeveren

Druk:

Geers Offset NV
Eekhoudriesstraat 67, B-9041 Oostakker

Publiciteit:

Boerenbond – Media-Service, Diestsevest 40, B-3000 Leuven
Tel. 016 28 63 33

Inlichtingen (voor auteurs) en Abonnementen:

Nadia Eeckhout
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke
Tel. 09 264 75 13
nadia.eeckhout@UGent.be

Het Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift verschijnt 6 maal per jaar en wordt uitgegeven door de Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent.

Voor intekening dient U contact op te nemen met het secretariaat van het tijdschrift: nadia.eeckhout@UGent.be; tel. 09 264 75 13; fax 09 264 77 99. Er zal u een factuur toegestuurd worden van 60 euro (+6% BTW) (abonnees in België) of 80 euro (+6% BTW) (abonnees in het buitenland). Studenten en faculteitspersoneel kunnen genieten van een gunsttarief.

De verantwoordelijkheid voor alle gepubliceerde methoden, materialen en aanbevelingen berust bij de auteurs van de betreffende bijdragen. De redactie en uitgever zijn niet verantwoordelijk voor eventuele letsels of schade als gevolg van toepassingen die daaruit voortvloeien.

Beknpte richtlijnen voor auteurs

Ieder manuscript zal qua inhoud en vorm beoordeeld worden door 2 onafhankelijke personen.

De samenvatting mag niet langer zijn dan 5% van het artikel met een max. van 150 woorden.

De literatuuaraangave **in de tekst** dient als volgt te gebeuren: de naam van de auteur(s) en het jaar van publicatie (Voorbeeld: "... werd vroeger aangetoond (Brown, 1975; Brown en Ellis, 1975; Brown *et al.*, 1975)" ofwel "Brown (1975) toonde vroeger aan dan ...". Er is dus geen cijferaanuiding in de tekst.

In de **literatuurlijst** dienen achtereenvolgens vermeld: namen van auteur(s), initialen van voornamen, jaartal, titel van artikel, naam van tijdschrift, volume, paginering. Voorbeeld: Allan W.R., Rowson L.B., (1973). Control of the mare's oestrus cycle by prostaglandins. *Journal of Reproduction and Fertility* 33, 539-543.

De referenties zijn alfabetisch gerangschikt. Artikels van dezelfde auteur(s) dienen per jaartal gerangschikt en in de tekst aangeduid te worden als: (1975a, 1975b)... Bij boeken dienen plaats en naam van uitgever vermeld te worden.

Editor-in-chief and publisher: Luc Peelman
Editorial office: Nadia Eeckhout
Editor "History": Luc Devriese

Editorial board:

P. Bols, C. Burvenich, E. Cox, S. Daminet, P. De Backer, P. De-prez, L. Devriese, R. Ducatelle, M. Haspeslagh, M. Hesta, K. Houf, J. Laureyns, I. Polis, J. Saunders, P. Simoens, L. Van Ham, F. Van Immerseel, A. Van Soom, A. Van Zeveren

Printed by:

Geers Offset NV
Eekhoudriesstraat 67, B-9041 Oostakker

Advertisements:

Boerenbond – Media-Service, Diestsevest 40, B-3000 Leuven
Tel. 016 28 63 33

Information (for authors) and Subscriptions:

Nadia Eeckhout
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke
Tel. 09 264 75 13
nadia.eeckhout@UGent.be

The 'Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift' is published six times per year by the Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University. For subscriptions, please contact the administrative offices of the journal: nadia.eeckhout@UGent.be; tel. 0032 9 264 75 13; fax 0032 9 264 77 99. An invoice of 80 euros (+6% VAT) will be sent.

The responsibility for all methods, materials and recommendations published herein rests solely with the authors of the various contributions. No responsibility is assumed by the editorial staff or publisher for any resulting injury or damage.

More detailed information is available on
www.vdt.ugent.be

Figuren en tabellen dienen contrastrijk te zijn en op afzonderlijke bijlagen te worden ingediend. De figuren moeten een grootte hebben van minstens 200 kb.

Het aantal tabellen en figuren wordt tot een noodzakelijk minimum beperkt.

Voor de figuren dienen titels en teksten gezamenlijk op een apart blad aangebracht te worden.

Overzichtsartikelen mogen niet te uitgebreid zijn (norm: max. 20 getypte bladzijden) en het aantal referenties wordt beperkt gehouden.

De auteurs gaan ermee akkoord dat hun gepubliceerd artikel hergebruikt kan worden, mits vermelding van de bron.

Verdere details kunnen verkregen worden op de redactie of op www.vdt.ugent.be

Bacteriële zoönotische agentia afkomstig van vissen

Bacterial zoonotic agents of fish

R. Jacobs, A. Decostere, A.M. Declercq

Vakgroep Morfologie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133,
B-9820 Merelbeke, België

jacobsrune@gmail.com
andclerc.declercq@ugent.be

SAMENVATTING

Het belang van zoönosen neemt de laatste jaren toe, ondermeer ten gevolge van de internationalisering van handel. Zoönosen kunnen via opname van voedsel (voedselzoönose) of via huidcontact (contactzoönose) optreden. Specifiek voor de toename van viszoönosen is de uitbreiding van de aquacultuur. Voornamelijk vissers en vishandelaars maar ook vishobbyisten lopen het grootste risico om aan vis, als mogelijke zoönotische infectiebron, te worden blootgesteld. Vaak zijn zij zich daar onvoldoende van bewust. Voorzorgsmaatregelen tegen zoönotische infecties zijn dan ook cruciaal.

De belangrijkste bacteriële contactzoönosen van vis worden veroorzaakt door *Mycobacterium marinum*, *Vibrio vulnificus*, *Edwardsiella tarda* en *Streptococcus iniae*. Minder bedreigend zijn onder andere *Aeromonas hydrophila* en *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Infectie van de mens gebeurt via contact van huidwonden met de bacterie en voor sommige van de genoemde bacteriën ook via orale weg. De diagnose van deze infecties kan meestal worden vermoed op basis van de anamnese waaruit contact met vissen blijkt. De diagnose van de specifieke kiem kan worden bevestigd met behulp van bacterie-isolatie en –identificatie, bijvoorbeeld via “polymerase chain reaction”. De behandeling van de infectie geschiedt meestal met antibiotica. Soms is tevens een chirurgische behandeling vereist.

ABSTRACT

Currently, the importance of zoonoses is increasing as a result of, for example, the internationalization of trade. Zoonoses may be caused by ingestion (food zoonosis) or after skin contact with infected material (contact zoonosis). The increase of fish zoonoses is specifically due to the expansion of aquaculture. Fishermen, fish handlers, but also fish hobbyists are at the highest risk of being exposed to fish as a possible zoonotic source of infection. Often, these people are inadequately aware of this situation. Preventive measures are hence crucial.

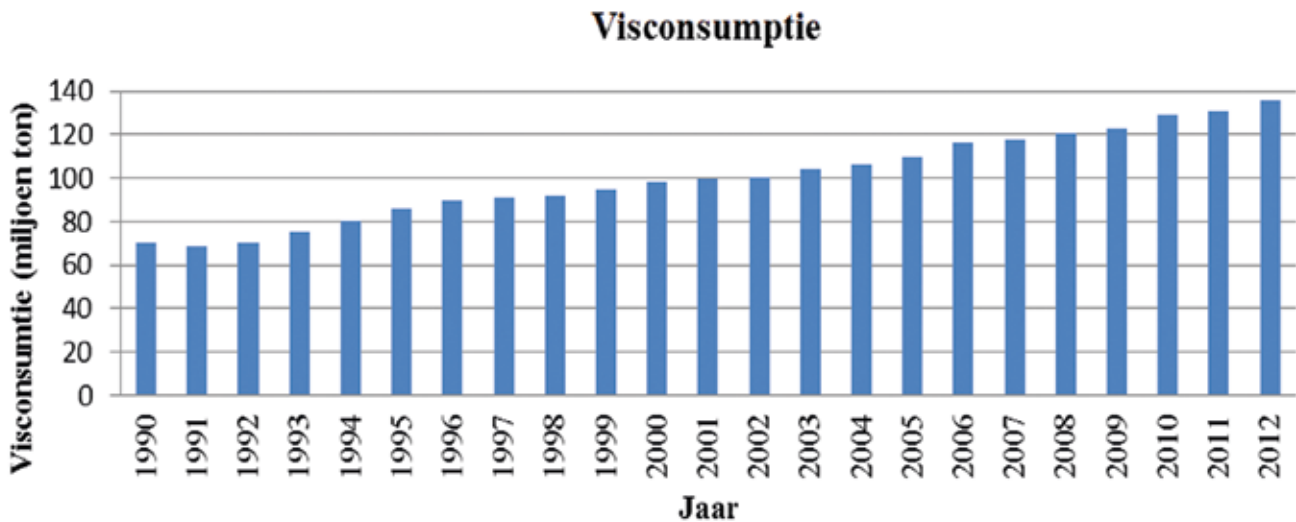
Mycobacterium marinum, *Vibrio vulnificus*, *Edwardsiella tarda* and *Streptococcus iniae* are the most important topically acquired bacterial fish zoonotic germs. *Aeromonas hydrophila* and *Erysipelothrix rhusiopathiae* are considered less common. Infection of humans occurs through contact of skin lesions with the bacterium, and for some of the bacteria mentioned via oral route. In most cases, the diagnosis of these infections can be assumed based on the anamnesis, in which previous contact with fish has been demonstrated. The diagnosis of the specific germ can be confirmed via bacterial isolation and subsequent identification, for example via polymerase chain reaction. Treatment of infection is mostly done through antibiotics. In some cases, additional surgical treatment is needed.

INLEIDING

Een zoönose is een infectieziekte die van dier op mens kan worden overgedragen. Verscheidene factoren werken de verspreiding van zoönosen in de hand, waaronder toenemend contact tussen warm- en koudbloedige dieren, zoals vissen en mensen (Haenen et

al., 2013). Voeding speelt hierin een belangrijke rol, temeer gezien de visconsumptie aan populariteit wint omwille van de vele voordelen ervan.

In Figuur 1 wordt de toename in totale, wereldwijde visconsumptie tussen 1990 en 2012 getoond. Deze groei is echter reeds langer aan de gang. Zo was er in 1950 een jaarlijkse, wereldwijde visconsumptie



Figuur 1. Jaarlijkse, wereldwijde visconsumptie tussen 1990 en 2012 (naar FAO, 2014).

van ongeveer 18 miljoen ton. Deze steeg naar bijna 136 miljoen ton in 2012 (FAO, 2014). De toenemende consumptie van in het wild levende vis leidt onvermijdelijk tot een afname van de vispopulaties ten gevolge van overbevissing, met het mogelijke verdwijnen van visbestanden tot gevolg (FAO, 2014). Het kweken van vissen in aquacultuur kan de druk op de wilde vispopulaties verminderen, zodat deze zich kunnen herstellen (Allison et al., 2011). Het belang van aquacultuur wordt nog versterkt door de toename van de wereldbevolking. In 2050 zullen er naar schatting 9,6 miljard mensen moeten worden gevoed. Om hierin te kunnen voorzien, is een toename in de productie van dierlijke eiwitten van cruciaal belang. Daarin speelt aquacultuur een voorname rol (FAO, 2014). Een van de nadelen van aquacultuur is de verhoogde visconcentratie in aquaria of kooien, wat de vissen vatbaarder maakt voor infecties, waaronder ook infecties met zoönotische pathogenen. Deze zoönotische organismen komen vervolgens bij mensen terecht, hetzij in hun siervijvers en aquaria, hetzij op hun bord (FAO, 2014).

Jaarlijks worden wereldwijd meer dan één miljard siervissen internationaal verhandeld (Whittington en Chong, 2007). In 2005 behoorde 87,5% van de vissen die in de Verenigde Staten werd geïmporteerd tot een tropische vissoort (Smith et al., 2008). Geëxporteerde tropische vissen zijn vaak geïnfecteerd met pathogenen die minder voorkomen in de importstreek. Door de import van deze tropische vissen riskeert men de verspreiding van deze pathogenen binnen de inheemse vispopulatie. Voorts kunnen deze een bron van infectie vormen voor de mens, wanneer ze in aquaria met tropische siervissen terechtkomen (Vandepitte et al., 1983; Lowry en Smith, 2007).

De meest belangrijke visbacteriën met zoönotisch karakter zijn *Mycobacterium marinum*, *Vibrio vulnificus*, *Edwardsiella tarda* en *Streptococcus iniae* (Haenen et al., 2013). Deze bacteriën kunnen vissen bin-

ndringen via een huidletsel. Vissen kunnen geïnfecteerd zijn zonder zelf ziektesymptomen te vertonen (Boylan, 2011). Daarnaast zijn er nog enkele andere vispathogenen die de mens kunnen infecteren, waaronder *Aeromonas hydrophila* en *Erysipelothrix rhusiopathiae* (Tsai et al., 2006; Boylan, 2011).

INFECTIEROUTE

In het algemeen hebben immuungecompromiteerde mensen een grotere kans op een bacteriële zoonose. Bacteriën die contactzoonosen vanuit vis veroorzaken, infecteren mensen meestal via huidwonden, waarbij voornamelijk de armen en benen worden aangetast. De infectie beperkt zich in het geval van *M. marinum* tot de extremiteiten omwille van de lokaal lagere temperatuur die optimaal is voor de vermenigvuldiging van deze bacterie (Miyoshi, 2006; Petrini, 2006).

Sommige pathogenen, zoals *Edwardsiella tarda* en *Vibrio vulnificus*, kunnen ook via orale weg in een voedselzoonose resulteren (Leung et al., 2012).

MYCOBACTERIUM MARINUM

Etiologie

Mycobacterium marinum (*M. marinum*) is een grampositieve, zuurvaste, aërobe bacterie die bij vissen vistuberculose veroorzaakt. *M. marinum* komt zowel in zoet, brak als in zout water voor (Kaattari et al., 2006). *M. marinum* kan veel vissoorten infecteren, waaronder Europese zeebaars (*Dicentrarchus labrax*), gestreepte zeebaars (*Morone saxatilis*), tropische koraalvissen en koikarpers (*Cyprinus carpio*) (Kurokawa et al., 2013).

Deze bacterie behoort tot de atypische mycobacte-

riën en onderscheidt zich van andere mycobacteriën doordat ze traag groeit en ze een mild psychrofiel tot mesofiel organisme is dat het beste groeit bij temperaturen rond 30°C. Typisch bij een infectie met *M. marinum* worden de extremiteiten van de mens bij temperaturen onder 33°C aangetast (Collins et al., 1985). De prevalentie bij mensen is niet exact bekend maar uit patiëntengegevens van 1996 tot 1998 in Frankrijk bleek deze ongeveer 0,04 per 100.000 inwoners per jaar te zijn. Gezien infecties met *M. marinum* chronisch en niet aangifteplichtig zijn, de diagnose en behandeling niet eenvoudig zijn en de link naar het contact met vissen en/of schaaldieren niet steeds wordt gelegd, veronderstelt men echter dat deze cijfers een onderschatting zijn van het werkelijke aantal wegens onderrapportering (Aubry et al., 2002).

Symptomen

Er zijn bij de mens geen specifieke symptomen bij een infectie met *M. marinum*. Hierdoor wordt een correcte diagnose vaak gemist, wat leidt tot een foutieve behandeling. De voornaamste differentiaaldiagnosen zijn onder meer jicht, reumatoïde artritis, vreemdvoorwerpreactie en huidtumoren (Pang et al., 2007).

Hurst et al. (1987) hebben de symptomen ingedeeld in drie types. Bij type I zijn de laesies pijnloze, blauwrode papels, met een diameter van 1 tot 2 cm. Deze infectie is doorgaans zelflimiterend (Hurst et al., 1987; Cheung et al., 2010a). Type II-laesies bestaan uit subcutane granulomen, al dan niet met ulceratie (Figuur 2). Type III-laesies vertegenwoordigen een groep diepere infecties, waarbij gewrichten, beenderen, slijmbeurzen of peesscheden worden geïnfecteerd (Hurst et al., 1987; Petrini, 2006).

De gegeneraliseerde vorm is zeer zeldzaam en komt vooral voor bij immunosuppressieve patiënten (Boylan, 2011).

De incubatietijd varieert van vijf dagen tot negen maanden met een gemiddelde van ongeveer drie weken (Jernigan en Farr, 2000).

Diagnose

De diagnose volgt na biopsie van geïnfecteerde weefsels. Bacteriën worden geïsoleerd op Löwenstein-Jensenmedium na incubatie bij 30 tot 32°C. Door de trage groei, karakteristiek voor atypische mycobacteriën, duurt het gemiddeld 25 dagen vóór er bacteriële groei kan worden aangetoond (Hess et al., 2005; Cheung et al., 2010b). Deze methode kent een sensitiviteit van 70 tot 80% (Hess et al., 2005) en een specificiteit van 100% (Sorlozano et al., 2009) en zou de beste diagnostische methode zijn (Hess et al., 2005). De sensitiviteit van microscopisch onderzoek na ziehl-neelsenkleuring bedraagt 13 tot 22% (Hess et al., 2005; Cheung et al., 2010b).

Een snellere diagnostische techniek voor de specifieke detectie van *M. marinum* is het gebruik van



Figuur 2. Patiënt met een infectie met *Mycobacterium marinum* aan de hand, zogenaamd “zwimmersgranuloma”. (Bron: Cassetty en Sanchez, 2004; met toestemming van en dank aan Dermatology Online Journal).



Figuur 3. Synovectomie van de buigpees van de linkermiddelvinger ter behandeling van een infectie met *Mycobacterium marinum* (Bron: Cheung et al., 2010a; met toestemming van en dank aan Dr. J.P.Y. Cheung).

“kwantitatieve polymerase chain reaction” (qPCR) gericht op de *erp* en *IS2404* genen. Met deze technieken is er al resultaat binnen zes uur (Slany et al., 2013). De sensitiviteit van qPCR verschilt niet significant van deze van cultuur (Portaels et al., 1997; Parikka et al., 2012).

Behandeling

De behandeling van infecties met *M. marinum* gebeurt met antibiotica, waarvan de meest gebruikte claritromycine, doxycycline, ethambutol, minocycline en rifampicine zijn. De slaagkansen van deze behandelingen worden weergegeven in Tabel 1. Meestal worden twee of meer antibiotica gecombineerd. De behandeling duurt gemiddeld 3,5 maanden (Aubry et al., 2002).

Minocycline en doxycycline worden voornamelijk gebruikt voor de behandeling van infecties die beperkt blijven tot de huid en de weke delen. Rifampicine en ethambutol worden gebruikt bij de behandeling van infecties van de diepere structuren. Claritromycine wordt aangewend bij zowel oppervlakkige als diepere infecties (Aubry et al., 2002).

Chirurgie kan worden toegepast bij zowel oppervlakkige als diepere infecties en is noodzakelijk bij type III-laesies die refractair zijn tegenover antibioticumtherapie (Aubry et al., 2002). Meerdere ingrepen zorgen voor vorming van meer littekenweefsel en dus een verminderde beweeglijkheid van de aangetaste weefsels.

Om dit te vermijden wordt agressieve chirurgie toegepast, waarbij al het geïnfecteerde en aangetaste weefsel wordt gedebrideerd. Er kan ook een synovectomie worden uitgevoerd (Figuur 3). Postoperatief wordt een antibioticumtherapie ingesteld (Cheung et al., 2010a).

Prognose

De prognose van infectie met *M. marinum* is gunstig indien tijdig en correct wordt behandeld. Ongeveer 87% van alle patiënten geneest. Personen met een oppervlakkige infectie hebben 93% kans op herstel. Bij aantasting van diepere weefsels daalt het slaagpercentage naar 72% (Aubry et al., 2002; Cheung et al., 2010b).

De prognose is minder goed bij immunosuppressieve patiënten. Immunosuppressie kan het gevolg zijn van een onderliggende aandoening of van immunosuppressieve therapie. Een foutieve diagnose, zoals jicht en reumatoïde artritis, waarbij een behandeling met corticosteroiden wordt ingesteld, zorgt voor het verergeren van de infectie. Bij een te laat ingestelde of verkeerde behandeling kan de infectie leiden tot functieverlies van de aangetaste structuren, meestal de hand, met mogelijke amputatie tot gevolg (Pang et al., 2007; Cheung et al., 2010b). Soms kan een gegeneraliseerde infectie voorkomen die in hoge uitzondering fataal kan verlopen (Boylan, 2011).

VIBRIO VULNIFICUS

Etiologie

Vibrio vulnificus (*V. vulnificus*) is een gramnegatieve, facultatief anaërobe zout- en brakwaterbacterie die vooral voorkomt in warme waters (Lowry en Smith, 2007; Cañigral et al., 2010). *V. vulnificus* kan ernstige ziekte en sterfte veroorzaken bij onder andere paling (*Anguilla anguilla*) en gaffelmakreel (*Trachinotus ovatus*) (Austin, 2010). Orale infectie na consumptie van hoofdzakelijk besmette schelpdieren komt het meest frequent voor. Wondinfectie met *V. vulnificus* na contact met vissen komt minder frequent voor en verloopt meestal minder ernstig (Lowry en Smith, 2007; Austin, 2010). In de Verenigde Staten van Amerika is een zoönose door *V. vulnificus* aangifteplichtig (CDC, 2013). Subtypering van *V. vulnificus* is van belang om na te gaan of men met een zoönotische stam te maken heeft (Haenen et al., 2014).



Figuur 4. Chirurgisch debrideren door middel van een berenklauwincisie in de hand, ter behandeling van necrotiserende fasciitis door *Vibrio vulnificus* (Bron: Dijkstra et al., 2009; met toestemming van en dank aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde).

Symptomen

Infectie met *V. vulnificus* kan bij de mens oedeem en zwelling veroorzaken rond de plaats van binnendringen, gevolgd door rode huiduitslag en bulleuze laesies met serohemorragisch vocht. Necrotiserende fasciitis komt zelden voor en kan fataal zijn binnen 48 uur na systemische infectie (Lowry en Smith, 2007; Dijkstra et al., 2009; França et al., 2013). Ernstige infecties en sepsis treden voornamelijk op bij immunodeficiënties, diabetes mellitus, chronisch nierfalen en leverziekten, zoals ijzerstapelingsziekten (Blake et al., 1979; França et al., 2013).

Orale infectie van de mens met *V. vulnificus* komt meer voor dan wondinfectie en is typisch na het eten van rauwe schelpdieren. De eerste symptomen van een alimentaire infectie zijn abdominale pijn, misse-

lijkheid en koorts. Sepsis treedt op binnen gemiddeld 18 uur na opname van de bacterie, waarbij huidlaesies van de extremiteiten ontstaan zoals na wondinfectie. Daarenboven treedt gedissemineerde intravasculaire coagulatie op (Ulusarac en Elliot, 2004).

Diagnose

De definitieve diagnose vereist een onderzoek van het bloed, de inhoud van bullae of van stalen van laesies (Majeski en Majeski, 1997; Kim et al., 2008). Deze stalen kunnen worden gebruikt voor isolatie van de kiem, onder andere op “thiosulfaat--citraat-bile salts-sucrose” of TCBS-medium bij een temperatuur van 37°C (Kobayashi et al., 1963). Dit heeft een hoge specificiteit maar de groei van de kiem duurt enkele dagen (Lee et al., 1998; Kim et al., 2008). Bacteriële cultuur berust op de groei van levende bacteriën en kan informatie verschaffen over de ernst van de infectie. Met bacteriële cultuur kan ook worden bepaald voor welke antibiotica de bacterie al dan niet gevoelig is (Soejima et al., 2008). Een snelle en specifieke methode voor de diagnose van een infectie met *V. vulnificus* in praktijkomstandigheden is qPCR omwille van de sensitiviteit en specificiteit die 100% benaderen (Kim et al., 2008).

Behandeling

De behandeling van een infectie met *V. vulnificus* bestaat uit antibioticatherapie en in sommige gevallen aanvullend chirurgie. Voor de antibioticatherapie wordt bij volwassenen een combinatie van doxycycline en een derdegeneratiecefalosporine gebruikt. Bij kinderen is een combinatie van trimethoprim-sulfamethoxazole en een aminoglycoside aan te raden. Necrotische weefsels moeten worden gedebrideerd (Figuur 4). In ernstige gevallen wordt fasciotomie uitgevoerd of wordt zelfs overgegaan tot amputatie van het aangetaste ledemaat (CDC, 2013).

Prognose

Het sterftecijfer bij wondinfectie loopt op tot 25% (Haenen et al., 2013). Dit is een gevolg van het vrijkomen van grote hoeveelheden tumor-necrosis-factor-alfa, interleukine (IL) -1 en IL-6 door macrofagen als reactie op de productie van exotoxinen in geval van uitgebreide necrotiserende fasciitis, met orgaan falen tot gevolg (Hackett en Stevens, 1992; Haenen et al., 2013). Bij sepsis bereikt de mortaliteit waarden tot 55% (Haenen et al., 2013).

Na orale opname van *V. vulnificus* bedraagt de mortaliteit 50 tot 60%; deze kan tot 90% oplopen bij een zeer snel ziekteverloop (Lowry en Smith, 2007; França et al., 2013). Wanneer binnen 72 uur na infectie geen behandeling wordt ingesteld, bedraagt de

mortaliteit 100% (França et al., 2013).

Immuundeficiënties, diabetes mellitus, chronisch nierfalen en ijzerstapelingsziekten zorgen voor een minder gunstige prognose, gezien deze factoren predisponeren voor sepsis (Blake et al., 1979; França et al., 2013).

EDWARDSIELLA TARDA

Etiologie

Edwardsiella tarda (*E. tarda*) is een gramnegatieve, facultatief anaërobe bacterie die vooral wordt aangetroffen bij zoet, brak- en zoutwatervissen, waaronder tarbot (*Scophthalmus maximus*) (Castro et al., 2010) en rode zeebrasem (*Pagrus major*) (Mohapatra et al., 2015). *E. tarda* groeit bij temperaturen tussen 14 en 45°C. De kiem veroorzaakt bij vissen een ziekte die men ook “visgangreen” noemt (Ishihara en Kusuda, 1982; Slaven et al., 2001). De zoönose is niet aangifteplichtig.

Symptomen

Na orale opname bij de mens ontstaat in 80% van de gevallen gastro-enteritis (Slaven et al., 2001; Leung et al., 2012). Vanuit het darmlumen dringt de bacterie in de darmwand, waar deze zich vermenigvuldigt. *E. tarda* kan vervolgens worden opgenomen door fagocyten waarin de kiem overleeft. Op die manier verspreidt de infectie over het lichaam, waarbij extra-intestinale infecties optreden, waaronder myonecrose, meningitis, peritonitis, osteomyelitis, tubo-ovariële en leverabcessen, endocarditis en sepsis (Yousuf et al., 2006; John et al., 2012; Leung et al., 2012).

Contactinfectie leidt vaak tot abscesvorming in de buurt van de geïnfecteerde wonde. De infectie kan vanuit de wonde uitbreiden en dezelfde complicaties geven als bij een extra-intestinale infectie na orale opname. Uitbreiding van de infectie vanuit een huidwonde komt voornamelijk voor bij immunosuppressie of bij leverziekte (Slaven et al., 2001).

Diagnose

E. tarda kan bij geïnfecteerde vissen in cultuur worden gebracht uit verschillende inwendige organen zoals nier, lever, milt en darm en verder ook uit bloed. Hierbij wordt PCR vooropgesteld als snelle en sensitieve methode voor de accurate diagnose van *E. tarda* bij geïnfecteerde vissen (Castro et al., 2006). Bij de mens werd *E. tarda* reeds geïsoleerd uit bloed en etter van een leverabces en werd de identiteit bevestigd met behulp van biochemische testen. Leverabcessen kunnen worden gediagnosticeerd via leverfunctietesten en beeldvorming zoals CT (John et al., 2012).

Behandeling

Voor de behandeling worden antibiotica gebruikt, eventueel in combinatie met chirurgie. *E. tarda* is gevoelig voor de meeste antibiotica met een gramnegatief spectrum. Colistine is echter niet effectief voor de bestrijding van een *E. tarda*-infectie, gezien het feit dat deze bacterie een natuurlijke resistentie tegenover colistine bezit (Muyembe et al., 1973; Vandepitte et al., 1983; Slaven et al., 2001).

Chirurgie houdt in dat abscessen worden gedraineerd (Yousuf et al., 2006).

Prognose

Zoönosen veroorzaakt door *E. tarda* treden zelden op (Wang et al., 2005). Extra-intestinale infectie gaat gepaard met een mortaliteit van 23% (Wang et al., 2005). Bij sepsis stijgt de mortaliteit tot 50% (Yousuf et al., 2006).

STREPTOCOCCUS INIAE

Etiologie

Streptococcus iniae (*S. iniae*) is een grampositieve, facultatief anaërobe bacterie die zowel zoet- als zoutwatervissen kan infecteren, met tilapia (*Oreochromis* sp.) als meest geïnfecteerde soort (Pier en Madin, 1976; Lowry en Smith, 2007; Haenen et al., 2013). De zoönose is niet aangifteplichtig.

Symptomen

De symptomen van deze zelden optredende zoönose (Sun et al., 2007) bestaan uit cellulitis van voornamelijk het bovenste ledemaat, septikemie, meningitis, osteomyelitis, artritis, koorts en endocarditis (Weinstein et al., 1997; Koh et al., 2004).

Diagnose

De bacterie wordt aangetoond door isolatie uit bloedstalen of uit stalen van cellulitis op een universele agar gesupplementeerd met bloed. Een specifieke test om *S. iniae* aan te tonen, is een PCR gebaseerd op het lactaat-oxidasegen. De bacterie kan worden aangetoond binnen één dag met PCR (Mata et al., 2004).

Behandeling

De behandeling van een infectie met *S. iniae* bestaat uit een antibioticatherapie. De bacterie is gevoelig voor beta-lactams, macroliden, quinolonen en vancomycine. Meestal wordt penicilline gebruikt. Erytromycine, cloxacilline, ampicilline en cefalexine worden ook aangewend (Koh et al., 2004; Lau et al., 2006).

ANDERE BACTERIËN

Aeromonas hydrophila is een gramnegatieve, facultatief anaërobe bacterie die sterke gelijkenissen vertoont met *V. vulnificus* voor wat betreft de symptomen bij mensen en vissen (Tsai et al., 2006). Bij vissen kan infectie met *A. hydrophila* abdominale distentie en exoftalmie geven en ulceratieve letsels ter hoogte van de huid aan de basis van de vinnen en rond de anus. Afhankelijk van de ernst van de infectie kunnen anemie en hepatomegalie optreden bij aangeaste vissen. De bacterie kan mensen infecteren via huidwonden of via orale opname. Bij immunosuppressieve personen kan een infectie met *A. hydrophila* levensbedreigend zijn. Bij gezonde personen zijn de symptomen voornamelijk gelokaliseerde zwelling van de geïnfecteerde wonde of gastro-enteritis in geval van orale opname (Lowry en Smith, 2007). Wanneer septikemie optreedt, varieert de mortaliteit van 12,5% tot 35,7%, ondanks behandeling (Qu et al., 2004).

Erysipelothrix rhusiopathiae is een grampositieve, facultatief anaërobe bacterie die via direct contact een wonde kan infecteren en een lokale infectie van de extremiteiten, een diffuse huidinfectie of zelfs systemische infectie, waaronder bijvoorbeeld endocarditis, kan uitlokken (Boylan, 2011). Endocarditis van de aortakleppen gaat bij de mens gepaard met een mortaliteit van 38% (Birlutiu, 2015). Bij vissen veroorzaakt *E. rhusiopathiae* geen symptomen (Boylan, 2011).

PREVENTIE

Een belangrijke preventieve maatregel tegen de verspreiding van viszoönotische infecties via aquacultuur en siervishandel is het instellen van een quarantaineperiode van 30-45 dagen vóór het inbrengen van nieuwe vissen in een vispopulatie. Zo kan men aan de hand van klinische tekenen, zoals exoftalmie, slechte huidconditie en anorexie, een eventuele infectie van de nieuwe vissen onderkennen, zodat ze kunnen worden behandeld en/of niet bij andere vissen mogen worden gebracht (Lowry en Smith, 2007; Boylan, 2011). De quarantainetank wordt als een aparte eenheid beschouwd en moet worden onderhouden met materiaal dat alleen voor deze tank wordt gebruikt.

De beste desinfectiemethode van aquaria is langdurig drogen aan zonlicht. Ook biofilms en *M. marinum* worden hierbij geïnactiveerd (Boylan, 2011).

De beste preventieve maatregel voor de mens is het vermijden van rechtstreeks contact met vissen of viswater. Dit is in sommige gevallen niet mogelijk en dan zijn hygiënische voorzorgsmaatregelen nodig (Lowry en Smith, 2007; Boylan, 2011; Haenen et al., 2013).

Bij contact met vissen is het aangeraden wegwerphandschoenen te dragen (Lowry en Smith, 2007; Boy-

lan, 2011; Haenen et al., 2013), en dit zowel voor professionelen als voor hobbyisten (Boylan, 2011). Op open wonden kunnen onder andere betadine-gels en zilver-sulfadiazinecrème worden aangebracht (Boylan, 2011). Steekwonden worden het beste meerdere minuten gespoeld met proper water. Daarna wordt de wonde gewassen met zeep, opnieuw met water gespoeld en wordt een antibioticumzalf aangebracht (WebMD, 2013). Handalcohol (60-95% ethanol) werkt desinfecterend tegen de genoemde bacteriën (CDC, 2002).

CONCLUSIE

De diagnose van infectie met *Mycobacterium marinum*, *Vibrio vulnificus*, *Edwardsiella tarda* en *Streptococcus iniae* moet snel worden gesteld om uitbreiding van de infectie te voorkomen. Vooral de anamnese is hierbij van belang. Voor al de potentieel zoonotische bacteriën uit dit artikel zijn snelle en specifieke testmethoden, waaronder PCR, beschikbaar. De behandeling gebeurt met antibiotica, waarbij chirurgie tevens kan vereist zijn. Preventieve maatregelen, zoals het instellen van quarantaine voor vissen en hygiënemaatregelen bij contact met vissen en viswater zijn belangrijk. Goede voorlichting naar de beroepsgroep (visser, visteler, -verwerker, siervisimporteur) en consument (siervis-hobbyist en visconsument) en de medische en veterinaire sector, vormt de sleutel tot succes in de strijd tegen bacteriële viszoonosen.

DANKWOORD

De auteurs danken Prof. dr. Paul Simoens voor het kritisch nalezen van het artikel.

REFERENTIES

- Allison E.H., Badjeck M.C., Meinhold K. (2011). The implications of global climate change for molluscan aquaculture. In: Shumway S.E. (editor). *Shellfish Aquaculture and the Environment*. Wiley-Blackwell, Oxford, p. 461-490.
- Aubry A., Chosidow O., Caumes E., Robert J., Cambau E. (2002). Sixty-three cases of *Mycobacterium marinum* infection: clinical features, treatment, and antibiotic susceptibility of causative isolates. *JAMA Internal Medicine* 162, 1746-1752.
- Austin B. (2010). Vibrios as causal agents of zoonoses. *Veterinary Microbiology* 140, 310-317.
- Birlutiu V. (2015). Sepsis due to *Erysipelothrix rhusiopathiae* in a patient with chronic lymphocytic leukemia associated with bronchopneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli*: A case report. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology* 26, 108-110.
- Blake P.A., Merson M.H., Weaver R.E., Hollis D.G., Heublein P.C. (1979). Disease caused by a marine *Vibrio*. Clinical characteristics and epidemiology. *The New England Journal of Medicine* 300, 1-5.
- Boylan S. (2011). Zoonoses associated with fish. *Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice* 14, 427-438.
- Cañigral I., Moreno Y., Alonso J.L., González A., Ferrús M.A. (2010). Detection of *Vibrio vulnificus* in seafood, seawater and wastewater samples from a Mediterranean coastal area. *Microbiological Research* 165, 657-664.
- Cassetty C.T., Sanchez M. (2004). *Mycobacterium marinum* infection. <http://escholarship.org/uc/item/8g69t02k> (geconsulteerd op 3 november 2015).
- Castro N., Toranzo A.E., Barja J.L., Núñez S., Magariños B. (2006). Characterization of *Edwardsiella tarda* strains isolated from turbot. *Journal of Fish Diseases* 29, 541-547.
- Castro N., Toranzo A.E., Núñez S., Osorio C.R., Magariños B. (2010). Evaluation of four polymerase chain reaction primer pairs for the detection of *Edwardsiella tarda* in turbot. *Diseases of Aquatic Organisms* 90(1), 55-61.
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (2002). *Guideline for Hand Hygiene in Health-Care Settings*. www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5116.pdf (geraadpleegd op 5 december 2015).
- CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (2013). *Vibrio vulnificus*. <http://www.cdc.gov/vibrio/vibriov.html> (geraadpleegd op 5 december 2015).
- Cheung J.P.Y., Fung B.K.K., Ip W.Y. (2010a). *Mycobacterium marinum* infection of the deep structures of the hand and wrist: 25 years of experience. *Hand Surgery* 15, 211-216.
- Cheung J.P.Y., Fung B.K.K., Wong S.S.Y., Ip W.Y. (2010b). *Mycobacterium marinum* infection of the hand and wrist. *Journal of Orthopaedic Surgery* 18, 98-103.
- Collins C.H., Grange J.M., Noble W.C., Yates M.D. (1985). *Mycobacterium marinum* infections in man. *Journal of Hygiene* 94, 135-149.
- Dijkstra A., Van Ingen J., Lubbert P.H.W., Haenen O.L.M., Möller A.V.M. (2009). Fasciitis necroticans ten gevolge van een *Vibrio vulnificus* infectie in een palingkwekerij. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 153, 408-411.
- FAO (2014). *The State of World Fisheries and Aquaculture*. <http://www.fao.org/3/a-i3720e/index.html> (geconsulteerd op 26 maart 2015).
- França J.C.B., Raboni S.M., Sanfelice E., Polido D., Gentili A., Marques F. (2013). *Vibrio vulnificus* infection in Southern Brazil. *Anais Brasileiros de Dermatologia* 88, 424-426.
- Hackett S.P., Stevens D.L. (1992). Streptococcal toxic shock syndrome: synthesis of tumor necrosis factor and interleukin-1 by monocytes stimulated with exotoxin A and streptolysin O. *The Journal of Infectious Diseases* 165, 879-885.
- Haenen O.L.M., Evans J.J., Berthe F. (2013). Bacterial infections from aquatic species: potential for and prevention of contact zoonoses. *Revue Scientifique et Technique de l'Office International des Epizooties* 32, 497-507.
- Haenen O.L.M., van Zanten E., Jansen R., Roozenburg I., Engelsma M.Y., Dijkstra A., Boers S.A., Voorbergen-Laarman M., Möller A.V.M. (2014). *Vibrio vulnificus* outbreaks in Dutch eel farms since 1996, strain diversity and impact. *Diseases of Aquatic Organisms* 108, 201-209.
- Hess C.L., Wolock B.S., Murphy M.S. (2005). *Mycobacte-*

- rium marinum* infections of the upper extremity. *Plastic and Reconstructive Surgery* 115, 55-59.
- Hurst L.C., Amadio P.C., Badalamente M.A., Ellstein J.L., Dattwyler R.J. (1987). *Mycobacterium marinum* infections of the hand. *Journal of Hand Surgery* 12, 428-435.
- Ishihara S., Kusuda R. (1982). Growth and survival of *Edwardsiella tarda* bacteria in environmental water. *Bulletin of the Japanese Society for the Science of Fish* 48, 483-488.
- Jernigan J.A., Farr B.M. (2000). Incubation period and sources of exposure for cutaneous *Mycobacterium marinum* infection. *Clinical Infectious Diseases* 31, 439-443.
- John A.M., Prakash J.A., Simon E.G., Thomas N. (2012). *Edwardsiella tarda* sepsis with multiple liver abscesses in a patient with Cushing's syndrome. *Indian Journal of Medical Microbiology* 30, 352-354.
- Kaattari I.M., Rhodes M.W., Kaattari S.L., Shotts E.B. (2006). The evolving story of *Mycobacterium tuberculosis* clade members detected in fish. *Journal of Fish Diseases* 29, 509-520.
- Kim H.S., Kim D.M., Neupane G.P., Lee Y.M., Yang N.W., Jang S.J., Jung S.I., Park K.H., Park H.R., Lee C.S., Lee S.H. (2008). Comparison of conventional, nested, and real-time pcr assays for rapid and accurate detection of *Vibrio vulnificus*. *Journal of Clinical Microbiology* 46, 2992-2998.
- Kobayashi T., Enomoto S., Sakazaki R., Kuwahara S. (1963). A new selective medium for pathogenic vibrios, TCBS agar (modified Nakanishi's agar). *Japanese Journal of Bacteriology* 18, 387-391.
- Koh T.H., Kurup A., Chen J. (2004). *Streptococcus iniae* discitis in Singapore. *Emerging Infectious Diseases* 10, 1694-1696.
- Kurokawa S., Kabayama J., Don Hwang S., Nho S.W., Hikima J.I., Jung T.S., Sakai M., Kondo H., Hirono I., Aoki T. (2013). Comparative genome analysis of fish and human isolates of *mycobacterium marinum*. *Marine Biotechnology* 15, 596-605.
- Lau S.K.P., Woo P.C.Y., Luk W., Fung A.M.Y., Hui W., Fong A.H.C., Chow C., Wong S.S.Y., Yuen K. (2006). Clinical isolates of *Streptococcus iniae* from Asia are more mucoid and B-hemolytic than those from North America. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 54, 177-181.
- Lee S.E., Kim S.Y., Kim S.J., Kim H.S., Shin J.H., Choi S.H., Chung S.S., Rhee J.H. (1998). Direct Identification of *Vibrio vulnificus* in clinical specimens by nested PCR. *Journal of Clinical Microbiology* 36, 2887-2892.
- Leung K.Y., Siame B.A., Tenkink B.J., Noort R.J., Mok Y.K. (2012). *Edwardsiella tarda* - Virulence mechanisms of an emerging gastroenteritis pathogen. *Microbes and Infection* 14, 26-34.
- Lowry T., Smith S.A. (2007). Aquatic zoonoses associated with food, bait, ornamental, and tropical fish. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 231, 876-880.
- Majeski J., Majeski E. (1997). Necrotizing fasciitis: improved survival with early recognition by tissue biopsy and aggressive surgical treatment. *Southern Medical Journal* 90, 1065-1068.
- Mata A.I., Blanco M.M., Domínguez L., Fernández-Garayzábal J.F., Gibello A. (2004). Development of a PCR assay for *Streptococcus iniae* based on the lactate oxidase (lctO) gene with potential diagnostic value. *Veterinary Microbiology* 101, 109-116.
- Miyoshi S. (2006). *Vibrio vulnificus* infection and metalloprotease. *The Journal of Dermatology* 33, 589-595.
- Mohapatra S., Chakraborty T., Shimizu S., Urasaki S., Matsubara T., Nagahama Y., Ohta K. (2015) Starvation beneficially influences the liver physiology and nutrient metabolism in *Edwardsiella tarda* infected red sea bream (*Pagrus major*). *Comparative Biochemistry and Physiology - Part A: Molecular and Integrative Physiology* 189, 1-10.
- Muyembe T., Vandepitte J., Desmyter J. (1973). Natural colistin resistance in *Edwardsiella tarda*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 4, 521-524.
- Pang H.N., Lee J.Y., Puhaindran M.E., Tan S.H., Tan A.B., Yong F.C. (2007). *Mycobacterium marinum* as a cause of chronic granulomatous tenosynovitis in the hand. *Journal of Infection* 54, 584-588.
- Parikka M., Hammarén M.M., Harjula S-K. E., Halfpenny N.J.A., Oksanen K.E., Lahtinen M.J., Pajula E.T., Iivanainen A., Pesu M., Rämetsä M. (2012). *Mycobacterium marinum* causes a latent infection that can be reactivated by gamma irradiation in adult zebrafish. *PLoS Pathog* 8, e1002944.
- Petrini B. (2006). *Mycobacterium marinum*: ubiquitous agent of waterborne granulomatous skin infections. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 25, 609-613.
- Pier G.B., Madin S.H. (1976). *Streptococcus iniae* sp. nov., a beta-hemolytic *Streptococcus* isolated from an Amazon freshwater dolphin, *Inia geoffrensis*. *International Journal of Systematic Bacteriology* 26, 545-553.
- Portaels F., Agular J., Fissette K., Fonteyne P.A., De Beenhouwer H., de Rijk P., Guédénon A., Lemans R., Steunou C., Zinsou C., Dumonceau J.M., Meyers W.M. (1997). Direct detection and identification of *Mycobacterium ulcerans* in clinical specimens by PCR and oligonucleotide-specific capture plate hybridization. *Journal of Clinical Microbiology* 35, 1097-1100.
- Qu F., Cui E.B., Xia G.M., He J.Y., Hong W., Li B., Mao Y.L. (2004). The clinical features and prognosis of *Aeromonas* septicemia in hepatic cirrhosis: a report of 50 cases. *Chinese Journal of Internal Medicine* 42, 840-842.
- Slany M., Jezek P., Bodnarova M. (2013). Fish tank granuloma caused by *Mycobacterium marinum* in two aquarists. *BioMed Research International* 2013, 1-4.
- Slaven E.M., Lopez F.A., Hart S.M., Sanders C.V. (2001). Myonecrosis caused by *Edwardsiella tarda*: extraintestinal *E. tarda* infections. *Clinical Infectious Diseases* 32, 1430-1433.
- Smith K.F., Behrens M.D., Max L.M., Daszak P. (2008). U.S. drowning in unidentified fishes: Scope, implications, and regulation of live fish import. *Conservation Letters* 1, 103-109.
- Soejima T., Iida K., Qin T., Taniai H., Seki M., Yoshida S. (2008). Method to detect only live bacteria during PCR amplification. *Journal of Clinical Microbiology* 46, 2305-2313.
- Sun J.R., Yan J.C., Yeh C.Y., Lee S.Y., Lu J.J. (2007). Invasive infection with *Streptococcus iniae* in Taiwan. *Journal of Medical Microbiology* 56, 1246-1249.
- Tsai M.S., Kuo C.Y., Wang M.C., Wu H.C., Chien C.C., Liu J.W. (2006). Clinical features and risk factors for mortality in *Aeromonas* bacteremic adults with hematologic malignancies. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 39, 150-154.
- Ulusarac O., Elliot C. (2004). Varied clinical presentations

- of *Vibrio vulnificus* infections: a report of four unusual cases and review of the literature. *Southern Medical Journal* 97, 163-168.
- Vandepitte J., Lemmens P., De Swert L. (1983). Human Edwardsiellosis traced to ornamental fish. *Journal of Clinical Microbiology* 17, 165-167.
- Wang I.K., Kuo H.L., Chen Y.M., Lin C.L., Chang H.Y., Chuang F.R., Lee M.H. (2005). Extraintestinal manifestations of *Edwardsiella tarda* infection. *International Journal of Clinical Practice* 59, 917-921.
- WebMD (2013). *First Aid & Emergencies*. <http://www.webmd.com/first-aid/puncture-wound-treatment> (geconsulteerd op 29 maart 2015).
- Weinstein M.R., Litt M., Kertesz D.A., Wyper P., Rose D., Coulter M., McGeer A., Facklam R., Ostach C., Willey B.M., Borczyk A., Low D.E. (1997). Invasive infections due to a fish pathogen, *Streptococcus iniae*. *The New England Journal of Medicine* 337, 589-594.
- Whittington R.J., Chong R. (2007). Global trade in ornamental fish from an Australian perspective: the case for revised import risk analysis and management strategies. *Preventive Veterinary Medicine* 81, 92-116.
- Yousuf R.M., How S.H., Amran M., Hla K.T., Shah A., Francis A. (2006). *Edwardsiella tarda* septicemia with underlying multiple liver abscesses. *Malaysian Journal of Pathology* 28, 49-53.

Uit het verleden

Genees-Boeken voor Peerden, Koeyen, &c.

- Den Nederlandschen Stal-meester, tot het kennen der Peerden, soo ook tot de Siekten, en gebreken der Peerden, als om die te genesen, 2 deelen, met plaeten. 7 g. 10 st.
- Vinck, Lessen over de Herauwe der Runderen en Vee Siekten, &c. 4 stuyv.
- Remedie voor alderhande Siekten en Accidenten, voor de Peerden, Koey-beesten, Ossen, &c. te genesen, door P. van Cour, laesten druk. 1783, 28 stuyv.
- Item den selven ingenaeyd. 21 stuyv.
- Remedien voor de siekten der Peerden, door J. de Smet 35 st.
- Den Doctor voor de Peerden en Koeyen, of den Friesschen Stal-Meester, &c. 42 stuyv.
- Den volmaekten Princelyken Hof- Smid, Peerde- Kooper en Stal-Meester, als mede de middelen om de Siekten, quaelen en gebreken der Peerden te genesen, &c. 17 st. en h.
- Den ervaeren Koetsier, of vervolg van den volmaekten Peerde-Kooper, &c. leerende de kennisse van Peerden en Rytuygen, als mede de hulpmiddelen tegen de gebreken en siekten der Peerden, &c. 17 stuyv. en h.
- Muysmans Wegwyzer, behandelende soo van sieke als gesonde beesten, als Peerden, Ossen, Koeyen, Schaepen. 42 stuyv.
- Handboek of Verhandeling over de Genees- Middelen der Peerden, Koeyen, en andre Vee, door Bourguelat, 49 stuyv.

Farmacokinetiek van geneesmiddelen bij vogels en de toepassingen en beperkingen van dosisextrapolatie

Pharmacokinetics of drugs in avian species and the applications and limitations of dose extrapolation

¹R. Houben, ^{1,2}G. Antonissen, ¹S. Croubels, ¹P. De Backer, ¹M. Devreese

¹Vakgroep Farmacologie, Toxicologie en Biochemie,
²Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en Pluimveeziekten
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

Gunther.Antonissen@UGent.be
Mathias.Devreese@UGent.be

SAMENVATTING

De farmacokinetische processen van geneesmiddelen, i.e. absorptie, distributie, metabolisatie en excretie, kunnen sterk verschillen tussen vogels en zoogdieren. Zo worden aminoglycosiden bij vogels trager geklaard en hebben een lager distributievolume dan bij zoogdieren. Deze farmacokinetische verschillen zijn hoofdzakelijk het gevolg van anatomische, biochemische en fysiologische verschillen tussen vogels en zoogdieren. Deze diersoortverschillen en verschillen in geobserveerde en voorspelde farmacokinetische parameters van geneesmiddelen bij vogels geëxtrapolerd vanuit zoogdieren, zoals de klaring voor enrofloxacin, salicylzuur, meloxicam en flunixin, wijzen erop dat farmacokinetische gegevens van een geneesmiddel bij zoogdieren nauwelijks geëxtrapolerd kunnen worden naar vogels. Ook tussen vogelsoorten onderling kunnen er verschillen aanwezig zijn. Indien mogelijk dient de dosisselectie van een geneesmiddel voor vogels bijgevolg te gebeuren op basis van de farmacokinetische gegevens van de desbetreffende vogelsoort. Indien dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn, kan er gebruik gemaakt worden van allometrische schaling, waarbij de dosisselectie gebeurt op basis van de farmacokinetische gegevens van een andere vogelsoort gecorreleerd aan het lichaamsgewicht van deze vogelsoorten. Schaling op basis van zoogdiergegevens wordt slechts aangeraden indien de farmacokinetische gegevens van andere vogelsoorten niet beschikbaar zijn en het betreffende geneesmiddel een lage toxiciteit heeft.

ABSTRACT

The pharmacokinetic processes of drugs, i.e. absorption, distribution, metabolization and elimination, differ between birds and mammals. For instance, the clearance and volume of the distribution of aminoglycosides are lower in birds than in mammals. These pharmacokinetic differences are caused by differences in anatomy, biochemistry and physiology between birds and mammals. The species differences in pharmacokinetics and differences in the observed and predicted pharmacokinetic parameters of some drugs in birds after extrapolation from mammals (e.g. clearance of enrofloxacin, salicylic acid, meloxicam and flunixin), show that pharmacokinetic data on mammals can hardly be extrapolated to birds as such. Furthermore, differences in pharmacokinetic behavior between bird species exist as well. Therefore, the selection of an appropriate posology for birds has to be based on pharmacokinetic data of that specific bird species. In absence of these data, dose selection might be done using allometric scaling. The pharmacokinetic data are scaled in correlation to the body weight of a different bird species. In case these data are also not available, dose selection using allometric scaling with pharmacokinetic data from mammals should preferably only be done for drugs with a low toxicity.

INLEIDING

Het behandelen van zowel zoogdieren, vogels, vissen, reptielen als amfibieën is voor dierenartsen vaak een uitdaging. Verschillen in anatomie, biochemie en fysiologie tussen deze diersoorten maken het opstellen van een correct doseringsschema voor geneesmiddelen vaak complex. Verschillen tussen klassen van dieren, zoals *Aves*, *Mammalia*, alsook binnen eenzelfde klasse kunnen de farmacokinetiek en farmacodynamiek van de geneesmiddelen beïnvloeden (Dorresteijn, 1991; Toutain et al., 2010).

De beschikbaarheid van geregistreerde geneesmiddelen voor het gebruik bij vogels is bovendien beperkt, waardoor dierenartsen genooddaakt zijn om geneesmiddelen te gebruiken die geregistreerd zijn voor een andere aandoening bij dezelfde diersoort of voor een andere diersoort ("off label use") (Hunter et al., 2008). Allometrische schaling is een extrapolatiemethode voor onder andere farmacokinetische parameters, waarbij gebruik gemaakt wordt van het lichaamsgewicht van het dier, zodat dosisselectie mogelijk is zonder dat men moet beschikken over diersoortspecifieke farmacokinetische gegevens (Boxenbaum en Fertig, 1984; Lave et al., 1997; Obach et al., 1997). Ondanks deze schalingsmogelijkheden dient finaal elk geneesmiddel bij elke diersoort onderzocht te worden om een effectief en veilig gebruik te garanderen (Toutain et al., 2010). In dit artikel wordt een comparatief overzicht gegeven van de verschillen in farmacokinetiek van een aantal geneesmiddelen bij verschillende vogelsoorten om op deze wijze de praktijkdierenarts te helpen een correcte posologie voor bepaalde geneesmiddelen bij verschillende vogelsoorten te hanteren.

BEGINSELEN VAN DE FARMACOKINETISCHE PROCESSEN

Speciesafhankelijke verschillen in farmacokinetiek kunnen het gevolg zijn van verschillen in absorptie, distributie en/of eliminatie, bestaande uit biotransformatie en excretie (Baert, 2003; Jerzsele, 2012).

Oraal toegediende geneesmiddelen ondergaan verschillende processen voordat ze terechtkomen in de systemische circulatie, namelijk vrijstelling uit de doseringsvorm, passage naar het darmlumen, transport doorheen de intestinale mucosa en via de vena-porta-passage doorheen de lever. Er kan reeds eliminatie van het geneesmiddel optreden bij passage door deze weefsels, ook wel het "first-pass"-effect genoemd (Rowland en Tozer, 1995). Dit effect is afwezig bij parenterale toediening (Shargel et al., 2004). Het "first-pass"-effect kan de biologische beschikbaarheid van een geneesmiddel sterk verlagen. De biologische beschikbaarheid is de mate en snelheid waarin een geneesmiddel, toegediend onder een bepaalde vorm, onveranderd de systemische circulatie bereikt (Gibaldi en Perrier, 1975; Rowland en Tozer, 1995).

Distributie is het proces van de verdeling van een geneesmiddel van de systemische circulatie naar verschillende weefsels, inclusief doelwit- en eliminatieorganen (Rowland en Tozer, 1995). De mate van distributie van een geneesmiddel wordt weergegeven door het schijnbaar distributievolume (V_d) en is afhankelijk van de distributiesnelheid en de mate van eiwitbinding. Het distributievolume is de constante verhouding tussen de totale hoeveelheid geneesmiddel in het lichaam (X) en de plasmaconcentratie van een geneesmiddel (C_p) op datzelfde tijdstip ($V_d = X/C_p$), nadat het distributie-evenwicht is bereikt (Riviere, 2011).

Eliminatie is het verwijderen van een geneesmiddel uit het lichaam via biotransformatie en/of excretie. Via biotransformatie, ook wel metabolisatie genoemd, wordt het geneesmiddel chemisch omgevormd tot een metaboliet. Dit gebeurt voornamelijk in de lever, maar is ook mogelijk in de nieren, huid, longen en maag-darmmucosa. Door excretie wordt het geneesmiddel en/of de metabolieten uitgescheiden via de nier en/of gal en in mindere mate via de speekselklieren, longen en huid (Shargel et al., 2004).

De eliminatiehalfwaardetijd ($T_{1/2el}$) is de tijd die het lichaam nodig heeft om de helft van het geneesmiddel te elimineren. Deze wordt bepaald door het distributievolume en de klaring (Cl) en wordt weergegeven als de volgende formule:

$$T_{1/2el} = \frac{0.693 * V_d}{Cl}$$

De efficiëntie van eliminatie van het geneesmiddel wordt weergegeven door de klaring die wordt gedefinieerd als het plasmavolume geklaard van het geneesmiddel door eliminatieprocessen per tijdseenheid. De totale klaring omvat de som van de klaring van het geneesmiddel door alle eliminatieorganen, zoals lever, nieren en longen (Shargel et al., 2004).

ENKELE SPECIFIEKE ANATOMISCHE ASPECTEN VAN VOGELS DIE EEN INVLOED KUNNEN HEBBEN OP DE FARMACOKINETIEK BIJ VOGELS

De ledigingsnelheid van de krop is afhankelijk van de vullingsgraad en consistentie van de inhoud en kan het absorptiepatroon van oraal toegediende geneesmiddelen beïnvloeden. Daarnaast kunnen de krop pH en de aanwezigheid van *Lactobacillus spp.* als onderdeel van de microbiota van de krop aanleiding geven tot precipitatie en/of inactivatie van het geneesmiddel en zo de absorptie verlagen (Devriese en Dutta, 1984). Andere anatomische verschillen zijn aanwezig ter hoogte van de maag, die bij vogels bestaat uit een kliermaag en spiermaag, en het duodenum, dat bij vogels korter is en tevens een microbiota bevat die bepaalde geneesmiddelen kan inactiveren. Algemeen kan worden aangenomen dat geneesmiddelen die worden toegediend in tabletvorm, capsules en andere vaste toedieningsvormen in de spiermaag snel

worden gedesintegreerd, waarna een snelle passage volgt van de actieve component naar de dunne darm. Geneesmiddelen toegediend in oplossing passeren snel het proximale deel van het spijsverteringsstelsel om snel na toediening terecht te komen in de dunne darm (Dorrestein en Van Miert, 1988; Vermeulen et al., 2002).

De renale excretie bij vogels verschilt van deze bij zoogdieren wegens de aanwezigheid van zowel reptieltype- als zoogdiertype-nefronen in de glomerulus. Reptieltype-nefronen bevatten glomerulaire capillairen met een kleiner filtratie-oppervlak, wat de glomerulaire filtratiesnelheid kan beïnvloeden. Bovendien ontbreekt de lis van Henle, zodat het concentrerend vermogen van de nier bij vogels beperkt is daar slechts 20-30% van de nefronen van het zoogdiertype is (Braun en Dantzer, 1972). Tubulaire reabsorptie van geneesmiddelen is bij vogels beperkt tot afwezig (Vermeulen et al., 2002). Het renaal-portaalsysteem kan er ook voor zorgen dat geneesmiddelen intramusculair toegediend in de achterste lichaamshelft, voornamelijk in de bilspeer, direct door de nieren worden uitgescheiden zonder terecht te komen in de systemische circulatie. Of en in welke mate dit gebeurt, is afhankelijk van de hydratatioestand van het dier (Akester, 1967; Goldstein en Skadhauge, 2000; Vermeulen et al., 2002).

SPECIESVERSCHILLEN IN DISTRIBUTIE EN ELIMINATIE

Kennis van de farmacokinetiek is belangrijk voor de posologie van geneesmiddelen (Lees en AliAbadi, 2002). Echter, farmacokinetische gegevens voor gezelschapsvogels zijn beperkt, met uitzondering van onder andere enkele niet-steroidale ontstekingsremmers (NSAIDs), aminoglycosiden en carboplatine.

Het distributievolume van aminoglycosiden en NSAIDs is algemeen lager bij vogels dan bij zoogdieren (Tabel 1). Maar er zijn enkele uitzonderingen. Salicylzuur heeft bij de meeste vogelsoorten een hoger distributievolume dan bij zoogdieren (Hardie et al., 1985; Short et al., 1990; Waters et al., 1993; Landoni en Lees, 1995; Welsh et al., 1993; Baert en De Backer, 2003). Het distributievolume voor carboplatine is bij de verschillende vogelsoorten van dezelfde grootteorde, maar kan grondig verschillen voor zowel NSAIDs als aminoglycosiden (Antonissen et al., 2015) (Tabel 1). Flunixin en meloxicam hebben bij de struisvogel (*Struthio camelus*) een hoger distributievolume dan bij de kalkoen (*Meleagris gallopavo*), terwijl dit bij salicylzuur omgekeerd is (Baert en De Backer, 2003).

De lichaamsklaring van aminoglycosiden gebeurt bij vogels sneller dan bij zoogdieren, met uitzondering van gentamicine dat trager wordt geklaard. De lichaamsklaring van NSAIDs varieert echter sterk (Tabel 1). Salicylzuur en meloxicam worden bij vogels aan gelijkaardige snelheid geklaard als bij zoogdieren, uitgezonderd bij de kalkoen die salicylzuur

sneller klaart en bij de struisvogel en de kip (*Gallus gallus*) die meloxicam sneller, respectievelijk trager, klaren (Short et al., 1990; Lees et al., 1991; Waters et al., 1993; Baert en De Backer, 2003). Flunixin wordt daarentegen sneller geklaard bij vogels dan bij zoogdieren, uitgezonderd bij de duif (*Columba livia*) en de kip. De klaring van flunixin bij de duif gebeurt even snel als bij zoogdieren, terwijl flunixin bij de kip trager geklaard wordt dan bij zoogdieren (Hardie et al., 1985; Landoni en Lees, 1995; Welsh et al., 1993; Baert en De Backer, 2003). De vergelijking tussen verschillende vogelsoorten toont aan dat flunixin en meloxicam bij de struisvogel sneller worden geklaard dan bij de kip, terwijl dit bij salicylzuur tegengesteld is (Baert en De Backer, 2003). De klaring van carboplatine gebeurt aan gelijkaardige snelheid bij de verschillende vogelsoorten, maar verschilt voor zowel NSAIDs als aminoglycosiden (Antonissen et al., 2015; Baert en De Backer, 2003; Dinev, 2008) (Tabel 1).

De eliminatiehalfwaardetijd van aminoglycosiden en NSAIDs varieert sterk tussen zoogdieren en vogels, en tussen vogelsoorten onderling ten gevolge van verschillen in distributievolume en klaring (Tabel 1). Van flunixin, meloxicam, amikacine en kanamycine is de eliminatiehalfwaardetijd bij vogels korter dan bij zoogdieren, met uitzondering van flunixin, meloxicam en kanamycine bij de kip (Hardie et al., 1985; Lees et al., 1991; El-Gammal et al., 1992; Lashev et al., 1992; Welsh et al., 1993; Landoni en Lees, 1995; Baert en De Backer, 2003; Dinev, 2008). Salicylzuur heeft bij vogels en zoogdieren een gelijkaardige eliminatiehalfwaardetijd, uitgezonderd bij de duif en de eend (*Anas platyrhynchos*) die salicylzuur trager elimineren (Short et al., 1990; Waters et al., 1993; Baert en De Backer, 2003). Gentamicine heeft bij vogels een langere eliminatiehalfwaardetijd dan bij zoogdieren (Pedersoli et al., 1990; Dinev, 2008) en apramycine heeft een sterk variërende eliminatiehalfwaardetijd bij zowel de verschillende vogelsoorten als bij zoogdiersoorten (Lashev et al., 1992; Haritova et al., 2004; Dinev, 2008). Tussen vogelsoorten zijn de grootste verschillen in eliminatiehalfwaardetijd aanwezig voor NSAIDs, waarbij de duif en de kip een duidelijk langere en de struisvogel een duidelijk kortere eliminatiehalfwaardetijd hebben (Baert en De Backer, 2003) (Tabel 1). Voor aminoglycosiden en carboplatine zijn de verschillen in eliminatiehalfwaardetijd tussen vogelsoorten duidelijk beperkter (Antonissen et al., 2015; Dinev, 2008).

BIOTRANSFORMATIE VAN GENEESMIDDELEN BIJ VOGELS EN VERSCHILLEN MET ZOOGDIEREN

De belangrijkste fase I-biotransformatiereactie is de microsomale oxidatie die voornamelijk plaatsvindt in hepatocyten en hoofdzakelijk gemedieerd is door het cytochroom P450 enzymcomplex (Baggot, 1995). De concentraties van cytochroom P450-enzymen in

Tabel 1. Farmacokinetische parameters van enkele niet-steroidale, anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs), antibiotica en carboplatine na intraveneuze toediening bij zoogdieren en vogels.

NSAIDs					
	Diersoort	Vd _{area} (l/kg)	Cl (l/h/kg)	T _{1/2el} (h)	Referentie
Salicylzuur	Hond	0,285	0,041	4,49	Waters, 1993
	Geit	0,138	0,193	0,50	Short, 1990
	Duif	1,48	0,069	14,93	Baert en De Backer, 2003
	Eend	1,58	0,16	5,41	Baert en De Backer, 2003
	Kalkoen	2,05	0,46	2,99	Baert en De Backer, 2003
	Struisvogel	0,36	0,19	1,32	Baert en De Backer, 2003
	Kip	0,95	0,21	3,13	Baert en De Backer, 2003
Flunixin	Hond	0,348	0,064	3,75	Hardie, 1985
	Paard	0,317	0,058	3,37	Landoni, 1995
	Schaap	0,166	0,060	3,82	Welsh, 1993
	Duif	0,058	0,064	0,62	Baert en De Backer, 2003
	Eend	0,088	0,140	0,43	Baert en De Backer, 2003
	Kalkoen	0,100	0,181	0,54	Baert en De Backer, 2003
	Struisvogel	0,130	0,500	0,17	Baert en De Backer, 2003
	Kip	0,043	0,0009	5,52	Baert en De Backer, 2003
Meloxicam	Paard	0,160	0,042	2,70	Lees, 1991
	Duif	0,140	0,039	2,40	Baert en De Backer, 2003
	Eend	0,065	0,061	0,72	Baert en De Backer, 2003
	Kalkoen	0,079	0,055	0,99	Baert en De Backer, 2003
	Struisvogel	0,580	0,720	0,50	Baert en De Backer, 2003
	Kip	0,058	0,013	3,21	Baert en De Backer, 2003
Antibiotica					
	Diersoort	Vd _{area} (l/kg)	Cl (l/h/kg)	T _{1/2el} (h)	Referentie
Gentamicine	Paard	86,96	0,076	2,09	Dinev, 2008
	Schaap	11,80	0,070	1,80	Dinev, 2008
	Kalkoen	1,52	0,047	2,35	Dinev, 2008
	Kip	1,08	0,047	3,38	Pedersoli et al., 1990
Amikacine	Paard	84,53	0,074	1,71	Dinev, 2008
	Schaap	10,31	0,062	1,79	Dinev, 2008
	Grijze roodstaartpapegaai	0,149	0,187	1,10	Dinev, 2008
	Kip	0,763	0,109	1,44	El-Gammal et al., 1992
Kanamycine	Paard	70,83	0,088	1,60	Dinev, 2008
	Schaap	11,18	0,098	2,60	Dinev, 2008
	Duif	0,088	0,214	0,92	Lashev et al., 1992
	Kip	0,417	0,108	2,01	Dinev, 2008
Apramycine	Schaap	5,041	0,080	1,46	Dinev, 2008
	Duif	0,023	0,210	0,25	Lashev et al., 1992
	Kalkoen	3,01	0,103	2,62	Haritova et al., 2004
	Kip	0,33	0,110	1,54	Dinev, 2008
Chemotherapeutica					
	Diersoort	Vd _{area} (l/kg)	Cl (l/h/kg)	T _{1/2el} (h)	Referentie
Carboplatine	Kip	0,495	0,293	1,16	Antonissen et al., 2015
	Eend	0,398	0,310	0,90	Antonissen et al., 2015
	Duif	0,517	0,521	0,68	Antonissen et al., 2015
	Parkiet	0,213	0,355	0,41	Antonissen et al., 2015

hepatische microsomen zijn lager bij vogels, reptielen en amfibieën dan bij zoogdieren. Bij vogels is deze concentratie het laagst bij visetende vogels en roofvogels (Walker en Ronis, 1989).

Aminopyrine-N-demethylase en anilinehydroxylase zijn beide microsomale fase I-enzymen die verschillen in activiteit tussen vogels en zoogdieren en tussen vogelsoorten onderling. Van beide enzymen is de activiteit bijvoorbeeld lager bij eenden dan bij andere vogelsoorten (kalkoenen, kippen en ganzen) en ratten. De activiteit van aminopyrine-N-demethylase is lager bij eenden dan bij kalkoenen, kippen en ganzen (*Anser anser*) (Bartlet en Kirinya, 1976).

Via fase II-reacties worden geneesmiddelen of hun fase I-metabolieten met onder andere een hydroxyl-, carboxyl-, amino- of sulfhydrylgroep geconjugeerd met glucuronzuur, acetaat, sulfaat, methyl, glutathione of bepaalde aminozuren (onder andere ornithine, glycine, glutamine, taurine). De gevormde verbindingen zijn wateroplosbaar en polair en kunnen worden uitgescheiden in de urine of de gal (Williams, 1971). Conjugatiereacties vinden plaats in aanwezigheid van het conjugerend agens, een nucleotide en een transferenzym. Speciesverschillen in conjugatiereacties zijn het gevolg van verschillen in aanwezigheid van elk van deze substanties. Hoewel de fase I-reacties voorkomen bij alle diersoorten, kunnen bepaalde conjugatiereacties deficiënt of afwezig zijn bij bepaalde diersoorten (Baggot, 1995).

Bij zowel vogels als zoogdieren kunnen carboxylgroepen van geneesmiddelen conjugatiereacties ondergaan. Glutamineconjugatie komt uitsluitend voor bij de mens en andere primaatsoorten tijdens de metabolisatie van arylacetinezuur. Taurineconjugatie, vooral voorkomend bij carnivoren, is beperkt tot arylacetinezuur- en cholinezuurderivaten bij deze diersoorten (Kasuya et al., 1999). Ornithineconjugatie komt enkel voor bij reptielen en bepaalde vogels, zoals kippen, eenden, kalkoenen en ganzen (Schachter et al., 1955; Igarashi et al., 1992). Glycineconjugatie komt voor bij alle zoogdieren, maar bij vogels merkwaardig genoeg enkel bij duiven (Schachter et al., 1955). De deficiëntie in glycineconjugatie bij vogels, uitgezonderd bij de duif, is mogelijk het gevolg van de nood aan glycine voor biosynthese van urinezuur, waardoor het onvoldoende beschikbaar is voor biotransformatie (Baldwin et al., 1960; Bridges et al., 1970). Dit kan verklaren waarom de eliminatiehalfwaardetijd van antimicrobiële middelen, carboplatine en NSAIDs, uitgezonderd salicylzuur, bij duiven lager is dan bij kippen.

Tussen vogelsoorten zijn er eveneens verschillen in het aminozuur aangewend bij conjugatiereacties. Met benzoëzuur en 4-aminobenzoëzuur vormen Galliformen voornamelijk ornithineconjugaten, terwijl ze ornithine- en taurineconjugaten vormen met arylacetinezuur. Anseriformen vormen eveneens ornithineconjugaten met benzoëzuur en 4-aminobenzoëzuur. Tot nog toe werden er bij Anseriformen geen studies

uitgevoerd omtrent conjugatie van arylacetinezuur. Columbiformen echter vormen glycineconjugaten met benzoëzuur en glycine en/of taurineconjugaten met arylacetinezuur (Huckle et al., 1982; Baert et al., 2004). Conjugatie van fenylacetinezuur gebeurt bij de duif met glycine en taurine en bij de kip met voornamelijk ornithine en in mindere mate glycine (James et al., 1972).

Naast verschillen in aangewend aminozuur zijn er ook verschillen in concentratie van transferenzymen die betrokken zijn bij de conjugatie. Uridine-difosfaat-glucuronyltransferase (UDPGT) en sulfotransferase zijn aanwezig in de lever met een lagere activiteit bij ganzen, eenden (aylesbury x pekin) en kippen, dan bij ratten en kalkoenen. Bij khaki-campbelleenden is de activiteit van deze enzymen hoger (Bartlet en Kirinya, 1976).

ALLOMETRISCHE SCHALING: HOE EEN DOSIS EXTRAPOLEREN NAAR ANDERE VOGELSOORTEN IN DE PRAKTIJK?

De allometrische vergelijking die wordt gebruikt bij het schalen van farmacokinetische parameters is $y = a(w)^b$ met Y als farmacokinetische parameter, W als lichaamsgewicht, a als allometrische coëfficiënt en b als allometrische exponent. Hierbij kan de voorspelde klaring van elk geneesmiddel berekend worden op basis van de klaring van het geneesmiddel bij enkele andere zoogdier- of vogelsoorten. De allometrische coëfficiënt en de allometrische exponent worden beide berekend op basis van de regressie van het logaritme van klaring en het logaritme van lichaamsgewicht (Hunter et al., 2008). De allometrische schaling van de klaring van enrofloxacin, gentamicine, salicylzuur, meloxicam en flunixin, gebaseerd op gegevens van verschillende zoogdieren en vogelsoorten, evenals welke zoogdier- en vogelsoorten hiervoor gebruikt werden, wordt weergegeven in Tabel 2.

In Tabel 2 worden naast de voorspelde klaringswaarden eveneens de geobserveerde klaringswaarden voor deze vogelsoorten weergegeven. Het foutpercentage geeft aan in welke mate de voorspelde klaringswaarden afwijken van de geobserveerde en werd berekend als volgt: (Hunter et al., 2008).

$$\% \text{ fout} = \frac{(\text{geobserveerde} - \text{voorspelde klaring}) * 100}{\text{geobserveerde klaring}}$$

De voorspelde klaring vanuit zoogdier- (ZD) en vogelgegevens (V) van salicylzuur (0,012-0,108 l/h/kg en 0,148-0,186 l/h/kg, respectievelijk) en gentamicine (0,086-0,254 l/h/kg en 0,068-0,078 l/h/kg, respectievelijk) heeft bij extrapolatie tussen vogelsoorten een lager foutpercentage (8-60% en 18-45%, respectievelijk) dan bij extrapolatie vanuit zoogdieren (43-86% en 77-319%, respectievelijk). Voor enrofloxacin heeft de voorspelde klaring (0,785-6,182 l/h/kg ZD en 1,506-4,818 l/h/kg V) een hoog foutper-

Tabel 2. Geobserveerde versus voorspelde klaringswaarden van enkele geneesmiddelen bij vogels geëxtrapoleerd vanuit zoogdieren en andere vogelsoorten, en de zoogdier- en vogelsoorten die gebruikt werden voor de berekening van de voorspelde klaring per geneesmiddel (Hunter et al., 2008).

Klaringswaarden van geneesmiddelen bij vogels geëxtrapoleerd vanuit andere zoogdieren					
Antimicrobiële middelen					
Geneesmiddel	Diersoort	Geobserveerde CI (l/h/kg)	Voorspelde CI (l/h/kg)	% fout	Diersoorten gebruikt voor extrapolatie
Enrofloxacin	Kalkoen	0,435	1,224	181	Muis, rat, konijn
	Struisvogel	4,456	0,785	82	
	Vleeskip	1,636	6,182	278	
Gentamicine	Haan	0,020	0,086	319	Rat, konijn, hond
	Kalkoen	0,027	0,076	178	
	Roodstaartbuiserd	0,143	0,254	77	
NSAIDs					
Geneesmiddel	Diersoort	Geobserveerde CI (l/h/kg)	Voorspelde CI (l/h/kg)	% fout	Diersoorten gebruikt voor extrapolatie
Salicylzuur	Duif	0,069	0,012	83	Konijn, hond, geit
	Eend	0,160	0,038	76	
	Kalkoen	0,460	0,066	86	
	Struisvogel	0,190	0,108	43	
	Kip	0,210	0,031	85	
Meloxicam	Duif	0,039	0,047	21	Muis, rat, cavia
	Eend	0,061	0,057	7	
	Kalkoen	0,055	0,063	15	
	Struisvogel	0,720	0,069	90	
	Kip	0,013	0,055	317	
Flunixin	Duif	0,064	0,296	363	Konijn, kat, hond
	Eend	0,140	0,114	19	
	Kalkoen	0,180	0,070	61	
	Struisvogel	0,499	0,045	91	
	Kip	0,009	0,134	1385	
Klaringswaarden van geneesmiddelen bij vogels geëxtrapoleerd vanuit andere vogelsoorten					
Antimicrobiële middelen					
Geneesmiddel	Diersoort	Geobserveerde CI (l/h/kg)	Voorspelde CI (l/h/kg)	% fout	Diersoorten gebruikt voor extrapolatie
Enrofloxacin	Kalkoen	0,435	1,506	246	Havik, nandoe, struisvogel
	Vleeskip	1,636	4,818	194	
Gentamicine	Roodstaartbuiserd	0,143	0,078	45	Uil, kip, kalkoen
	Gouden adelaar	0,083	0,068	18	
NSAIDs					
Geneesmiddel	Diersoort	Geobserveerde CI (l/h/kg)	Voorspelde CI (l/h/kg)	% fout	Diersoorten gebruikt voor extrapolatie
Salicylzuur	Kalkoen	0,460	0,186	60	Duif, kip, struisvogel
	Eend	0,160	0,148	8	
Meloxicam	Kalkoen	0,055	0,187	241	Duif, kip, struisvogel
	Eend	0,060	0,080	33	
Flunixin	Kalkoen	0,180	0,131	27	Duif, kip, struisvogel
	Eend	0,140	0,070	50	

centage zowel bij extrapolatie vanuit zoogdieren als vanuit andere vogelsoorten (82-278% respectievelijk 194-246%). Voor de voorspelde klaring van meloxicam (0,047-0,069 l/h/kg ZD en 0,080-0,187 l/h/kg V) en flunixin (0,045-0,296 l/h/kg ZD en 0,070-0,131 l/h/kg V). Daarentegen zijn er grote variaties in foutpercentage, zowel bij extrapolatie vanuit zoogdieren (7-317% en 33-241%, respectievelijk) als andere vogelsoorten (19-1385% en 27-50%, respectievelijk) (Hunter et al., 2008).

Het gebruik van allometrische schaling voor het voorspellen van de klaring van een geneesmiddel bij vogels uitgaande van gegevens van zoogdieren leidt vaak tot grote verschillen met de werkelijke waarde. Deze verschillen zijn het gevolg van belangrijke fysiologische en anatomische verschillen tussen zoogdieren en vogels (Frazier et al., 1995). Daarnaast worden niet alle geneesmiddelen bij vogels via dezelfde weg geëlimineerd als bij zoogdieren, wat wel wordt verondersteld bij allometrische schaling. Bij extrapolatie uitgaande van gegevens van andere vogelsoorten zijn deze verschillen beperkter, maar kunnen afhankelijk van het geneesmiddel toch beduidend zijn (Mahmood et al., 2006). Naast klaring kan ook de eliminatiehalfwaardetijd geschat worden door middel van allometrische schaling. Alhoewel dit een hybride farmacokinetische parameter is, bepaald door klaring en distributievolume, zou volgens sommigen de eliminatiehalfwaardetijd de meest geschikte farmacokinetische parameter voor allometrische schaling zijn (Riviere et al., 1997). Dit wordt ondersteund door een studie van Antonissen et al. waarin aangetoond wordt dat na carboplatinetoediening bij parkieten, duiven, eenden en kippen, de correlatie tussen lichaamsgewicht en eliminatiehalfwaardetijd ($R^2 > 0,97$) duidelijk hoger is dan deze voor de farmacokinetische parameter klaring ($R^2 = 0,08$) en distributievolume ($R^2 = 0,79$). Echter, indien ook zoogdieren werden ingesloten daalde de determinatiecoëfficiënt (R^2) voor de eliminatiehalfwaardetijd naar 0,82 (Antonissen et al., 2015). De determinatiecoëfficiënt is een maat voor het lineaire verband tussen het lichaamsgewicht en de eliminatiehalfwaardetijd van het geneesmiddel.

DISCUSSIE

De verschillen in farmacokinetiek, onder meer in fase I- en fase II-biotransformatie en renale excretie tussen vogels en zoogdieren wijzen erop dat farmacokinetische gegevens van geneesmiddelen bij zoogdieren nagenoeg niet geëxtrapolereerd kunnen worden naar vogels. Dit wordt bevestigd door grote verschillen in geobserveerde en voorspelde klaringswaarden voor enrofloxacin, gentamicine, salicylzuur, meloxicam en flunixin bij vogels geëxtrapolereerd vanuit zoogdieren. Hoewel de verschillen in geobserveerde en voorspelde klaring voor enkele van deze geneesmiddelen bij vogels geëxtrapolereerd vanuit andere vogelsoorten kleiner zijn dan bij extrapolatie vanuit zoog-

dieren, kan toch ook een belangrijke variatie worden vastgesteld. Idealiter worden er farmacokinetische en toxiciteitsgegevens gebruikt voor dosisselectie van een geneesmiddel voor de betreffende vogelsoort om veilig gebruik toe te laten. Indien deze gegevens niet beschikbaar zijn, kan bij voorkeur gebruik gemaakt worden van allometrische schaling uitgaande van farmacokinetische gegevens verkregen bij zoogdieren of andere vogelsoorten, afhankelijk van welke diersoort het laagste foutpercentage heeft. Voor geneesmiddelen waarvan de toxiciteit voor vogels laag is, zoals meloxicam bij onder andere de huiskraai (*Corvus splendens*), de dikbekkeraai (*Corvus macrorhynchos*) en de treurmaina (*Acridotheres tristis*) (Swarup et al., 2007) en enrofloxacin bij de grijze roodstaartpapegaai (*Psittacus erithacus*) (Flammer et al., 2008), kan men voor extrapolatie gebruik maken van farmacokinetische gegevens van zowel zoogdieren als -bij voorkeur- andere vogelsoorten. Voor geneesmiddelen met een relatief nauwe therapeutisch-toxische index bij vogels, zoals flunixin bij onder andere de Afrikaanse lepelaar (*Platalea alba*), Afrikaanse maraboe (*Leptoptilos crumenifer*) en kuifseriema (*Cariama cristata*) (Cuthbert et al., 2007) en gentamicine bij de roodstaartbuizerd (*Buteo jamaicensis*) (Bird et al., 1983), is het noodzakelijk om gebruik te maken van de farmacokinetische gegevens van de betreffende vogelsoort. Voor salicylzuur is de toxiciteit bij de raaf (*Corvus corax*), de ooievaar (*Ciconia ciconia*) en de monniksgier (*Aegyptius monachus*) laag (Cuthbert et al., 2007). Door het gebruik van een beperkt aantal dieren in dit experiment is de betrouwbaarheid van deze gegevens voor salicylzuur echter te beperkt om het te beschouwen als een geneesmiddel met een lage toxiciteit bij vogels. Bijgevolg wordt aangeraden om voor dosisextrapolatie gebruik te maken van farmacokinetische gegevens van een vogelsoort van waaruit extrapolatie naar de betreffende vogelsoort het laagste foutpercentage geeft. De specifieke dosis van elk geneesmiddel voor elke vogelsoort kan niet worden berekend op basis van de beschikbare farmacokinetische gegevens, maar de gevolgen voor de doseringsfrequentie kunnen wel ingeschat worden. Voor geneesmiddelen die bij bepaalde vogelsoorten trager worden geklaard dan bij zoogdieren en andere vogelsoorten wordt aangeraden om de doseringsfrequentie voor vogels te verlagen. Dit is het geval bij gentamicine, meloxicam (kip), flunixin (kip) vanuit zoogdiergegevens en flunixin (kip) en meloxicam (kip) vanuit struisvogelgegevens. Hetzelfde geldt voor geneesmiddelen die sterke neveneffecten kunnen hebben, zoals flunixin en gentamicine. Voor geneesmiddelen die bij vogels een gelijkaardige klaring hebben als bij zoogdieren en andere vogelsoorten kan een gelijkaardige doseringsfrequentie worden gebruikt. Dit is het geval voor salicylzuur en meloxicam, uitgezonderd bij de kalkoen, kip, struisvogel en flunixin bij de duif uitgaande van zoogdiergegevens, en carboplatine uitgaande van vogelgegevens. Voor geneesmiddelen die

bij vogels sneller worden geklaard dan bij zoogdieren kan de doseringsfrequentie verhoogd worden. Dit is het geval voor amikacine, kanamycine, apramicine, salicylzuur (bij de kalkoen), en meloxicam (bij de struisvogel) uitgaande van zoogdiergegevens, en meloxicam (bij de struisvogel) uitgaande van gegevens van kippen. Hoewel flunixin sneller wordt geklaard bij vogels, uitgezonderd bij de duif en de kip, dan bij zoogdieren en sneller bij de struisvogel dan bij de kip, wordt hierbij geen hogere doseringsfrequentie aangeraden wegens de nauwe therapeutisch-toxische index bij vogels.

CONCLUSIE

Er kan geconcludeerd worden dat er nog steeds een grote behoefte is aan farmacokinetisch onderzoek naar geneesmiddelen bij de verschillende vogelsoorten. In afwezigheid van deze gegevens dient dosis-extrapolatie bij voorkeur te gebeuren uitgaande van farmacokinetische gegevens van andere vogelsoorten. Indien deze gegevens niet beschikbaar zijn en het geneesmiddel een brede therapeutisch-toxische marge heeft, wordt gebruik gemaakt van farmacokinetische gegevens van zoogdieren.

REFERENTIES

- Akester A.R. (1967). Renal portal shunts in the kidney of the domestic fowl. *Journal of Anatomy* 101, 569-594.
- Antonissen G., Devreese M., De Baere S., Hellebuyck T., Van de Maele I., Rouffaer L., Stemkens H.J.J., De Backer P., Martel A., Croubels S. (2015). Comparative pharmacokinetics and allometric scaling of carboplatin in different avian species. *PLoS ONE* 10, 1-11.
- Baert K. (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of non-steroidal anti-inflammatory drugs in birds. *Doctoraatsthesis Faculteit Diergeneeskunde, Merelbeke*.
- Baert K., De Backer P. (2003). Comparative pharmacokinetics of three non-steroidal anti-inflammatory drugs in five bird species. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C* 134, 25-33.
- Baert K., Croubels S., Maes A., Hillaert U., Van Calenbergh S., De Backer P. (2004). Comparative metabolic excretion profile of sodium salicylate in broiler chickens and homing pigeons. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 27, 123-127.
- Baggot J.D. (1995). Pharmacokinetics: disposition and fate of drugs in the body. In: Adams R. (editor). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Zevende editie, Iowa State University Press, Ames, p. 18-52.
- Baldwin B.C., Robinson D., Williams R.T. (1960). Studies in detoxication. 82. The fate of benzoic acid in some domestic and other birds. *Biochemical Journal* 76, 595-600.
- Bartlet A.L., Kirinya L.M. (1976). Activities of mixed function oxidases, UDP-glucuronyl transferase and sulphate conjugation enzymes in Galliformes and Anseriformes. *Quarterly Journal of Experimental Physiology* 61, 105-119.
- Bird J.E., Walser M.M., Duke G.E. (1983). Toxicity of gentamicin in red-tailed hawks. *American Journal of Veterinary Research* 44, 1289-1293.
- Boxenbaum, H., Fertig, J.B. (1984). Scaling of antipyrine intrinsic clearance of unbound drug on 15 mammalian species. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 9, 177-183.
- Braun E.J., Dantzler W.H. (1972). Function of mammalian-type and reptilian-type nephrons in kidney of desert quail. *American Journal of Physiology* 222, 617-629.
- Bridges J.W., French M.R., Smith R.L., Williams R.T. (1970). The fate of benzoic acid in various species. *Biochemical Journal* 118, 47-51.
- Cuthbert R., Parry-Jones J., Green R.E., Pain D.J. (2007). NSAIDs and scavenging birds: potential impacts beyond Asia's critically endangered vultures. *Biology Letters* 3, 90-93.
- Devriese L.A., Dutta G.N. (1984). Effects of erythromycin-inactivating *Lactobacillus* crop flora on blood levels of erythromycin given orally to chicks. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 7, 49-53.
- Dinev T.G. (2008). Comparison of the pharmacokinetics of five aminoglycoside and aminocyclitol antibiotics using allometric analysis in mammal and bird species. *Research in Veterinary Science* 84, 107-118.
- Dorresteijn G.M., Van Miert A.S.J.P.A.M. (1988). Pharmacotherapeutic aspects of medication of birds. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 11, 33-44.
- Dorresteijn G.M. (1991). The pharmacokinetics of avian therapeutics. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 21, 1241-1264.
- El-Gammal, A.A., Ravis, W.R., Krista, L.M., Tolbert, D.S., Saad, A., (1992). Pharmacokinetics and intramuscular bioavailability of amikacin in chickens following single and multiple dosing. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 15, 133-142.
- Flammer K., Aucoin D.P., Whitt D.A. (2008). Intramuscular and oral disposition of enrofloxacin in African grey parrots following single and multiple doses. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 14, 359-366.
- Frazier, D.L., Jones, M.P., Orosz, S.E. (1995). Pharmacokinetic considerations of the renal system in birds: part i. anatomic and physiologic principles of allometric scaling. *Journal of Avian Medicine and Surgery* 9, 92-103.
- Gibaldi M., Perrier D. (1975). Pharmacokinetics. In: J. Swarbrick (editor). *Drugs and the Pharmaceutical Sciences*. Second edition, University of North Carolina, Chapel Hill, p. 1-112.
- Goldstein D.L., Skadhauge E. (2000). Renal and extrarenal regulation of body fluid composition. In: G.C. Whittow (editor). *Sturkie's Avian Physiology*. Fifth edition, Academic press, London, p. 265-298.
- Hardie E.M., Hardee G.E., Rawlings C.A. (1985). Pharmacokinetics of flunixin meglumine in dogs. *American Journal of Veterinary Research* 46, 235-237.
- Haritova, A., Lashev, L., (2004). Pharmacokinetics of amikacin in lactating sheep. *Veterinary Research Communications* 28, 429-435.
- Huckle K.R., Stoydin G., Hutson D.H., Millburn P. (1982). Formation of an N-acetylmethionine conjugate of 3-phenoxybenzoic acid in the chicken. *Drug Metabolism and Disposition* 10, 523-528.
- Hunter R.P., Mahmood I., Martinez M.N. (2008). Prediction of xenobiotic clearance in avian species using mammalian data: how accurate is the prediction?

- Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 31, 281-284.
- Igarashi K., Suzuki R., Kasuya F., Fukui M. (1992). Determination of ornithine conjugates of some carboxylic acids in birds by high-performance liquid chromatography. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 40, 2196-2198.
- James M.O., Smith R.L., Williams R.T., Reidenberg M. (1972). The Conjugation of phenylacetic acid in man, sub-human primates and some non-primate species. Proceedings of the Royal Society of London. *Series B, Biological Sciences* 182, 25-35.
- Jerzsele A. (2012). Comparative veterinary pharmacokinetics. In: Noreddin A. (editor). *Readings in Advanced Pharmacokinetics – Theory, Methods and Applications*. Intech, Rijeka, p. 179-198.
- Kasuya F., Igarashi K., Fukui M. (1999). Characterization of a renal medium chain acyl-CoA synthetase responsible for glycine conjugation in mouse kidney mitochondria. *Chemico-Biological Interactions* 118, 233-246.
- Landoni M.F., Lees P. (1995). Comparison of the anti-inflammatory actions of flunixin and ketoprofen in horses applying PK/PD modelling. *Equine Veterinary Journal* 27, 247-256.
- Lashev, L.D., Pashov, D.A., Marinkov, T.N., (1992). Interspecies differences in the pharmacokinetics of kanamycin and apramycin. *Veterinary Research Communications* 16, 293-300.
- Lees P., AliAbadi F.S. (2002). Rational dosing of antimicrobial drugs: Animals versus humans. *International Journal of Antimicrobial Agents* 19, 269-284.
- Lees P., Sedgewick A.D., Higgins A.J., Pugh K.E., Busch U. (1991). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of miloxicam in the horse. *British Veterinary Journal* 147, 97-108.
- Mahmood, I., Martinez, M., Hunter, R.P. (2006). Interspecies allometric scaling. Part I: prediction of clearance in large animals. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 29, 415-423.
- Obach, R.S., Baxter, J.G., Liston, T.E., Silber, B.M., Jones, B.C., Macintyre, F. (1997). The prediction of human pharmacokinetic parameters from preclinical and in vitro metabolism. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 283, 46-58.
- Pedersoli, W.M., Ravis, W.R., Askins, D.R., Krista, L.M., Spano, J.S., Whitesides, J.F. (1990). Pharmacokinetics of single-dose intravenous or intramuscular administration of gentamicin in roosters. *American Journal of Veterinary Research*, 51, 286-289.
- Riviere, J.E. (2011). *Comparative Pharmacokinetics: Principles, Techniques and Applications*. Second edition, John Wiley and Sons, Iowa State University Press.
- Riviere J.E., MartinJimenez T., Sundlof S.F., Craigmill A.L. (1997). Interspecies allometric analysis of the comparative pharmacokinetics of 44 drugs across veterinary and laboratory animal species. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 20, 453-463.
- Rowland M., Tozer T.N. (1995). Absorption and disposition. In: *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*. Third edition, Lippincott Williams and Wilkins, Pennsylvania, p. 11-52.
- Schachter, D., Manis, J. G., Taggart, J. V. (1955). Renal synthesis, degradation and active transport of aliphatic acyl amino acids. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 182, 537-544.
- Shargel L., Wu-Pong S., Yu A.B.C. (2004). Drug elimination and clearance en pharmacokinetics of oral absorption. In: *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. Fifth edition, McGraw-Hill Education, New York, p. 96-136.
- Short C.R., Hsieh L.C., Malbrough M.S., Barker S.A., Neff-Davis C.A., Davis L.E. (1990). Elimination of salicylic acid in goats and cattle. *American Journal of Veterinary Research* 8, 1267-1270.
- Swarup D., Patra R.C., Prakash V., Cuthbert R., Das D., Avari P. et al (2007). *Animal Conservation* 10, 192-198.
- Toutain P.L., Ferran A., Bousquet-Mélou A. (2010). Species differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics. In: Cunningham F., Elliot J., Lees P. (editors). *Comparative and Veterinary Pharmacology, Handbook of Experimental Pharmacology*. Volume 199, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, p. 19-48.
- Vermeulen B., De Backer P., Remon J.P. (2002). Drug administration to poultry. *Advanced Drug Delivery Reviews* 54, 795-803.
- Walker C.H., Ronis M.J. (1989). The monooxygenases of birds, reptiles and amphibians. *Xenobiotica*, 19, 1111-1121.
- Waters D.J., Bowers L.D., Cipolle R.J., Caywood D.D., Bills R.L. (1993). Plasma salicylate concentrations in immature dogs following aspirin administration: comparison with adult dogs. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 16, 275-282.
- Welsh E.M., Mc Kellar Q.A., Nolan A.M. (1993). The pharmacokinetics of flunixin meglumine in the sheep. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 16, 181-188.
- Williams R.T. (1971). Species variations in drug biotransformations. In: LaDu B.N., Mandel H.G., Way E.L. (editors). *Fundamentals of Drug Metabolism and Drug Disposition*, Williams & Wilkins, Baltimore, p. 187. Ge-citeerd door Baggot J.D. (1995).

Lymfoom van het mucosa-geassocieerde lymfoïde weefsel

Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

¹C. Van Hoey, ¹W. Van den Broeck, ²S. Prims, ²S. Van Cruchten, ²C. Van Ginneken, ²C. Casteleyn

¹Vakgroep Morfologie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent,
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, België

²Laboratorium voor Toegepaste Diergeneeskundige Morfologie, Departement Diergeneeskundige Wetenschappen, Faculteit Farmaceutische, Biomedische en Diergeneeskundige Wetenschappen, Universiteit Antwerpen, Universiteitsplein 1, B-2610 Wilrijk, België

christophe.casteleyn@uantwerpen.be

SAMENVATTING

In deze literatuurstudie wordt een overzicht gegeven van de huidige kennis van MALT-lymfoom bij de mens en wordt er waar mogelijk aandacht besteed aan het voorkomen van het letsel in de diergeneeskunde. Lymfomen van het mucosa-geassocieerde lymfoïde weefsel (MALT) kunnen ontstaan na inductie van immunologisch weefsel in slijmvliezen. De kennis van deze tumoren is in de diergeneeskunde echter beperkt tot de relatie tussen het gastrische MALT-lymfoom en helicobacterinfecties bij de kat. De vermoedelijke diagnose is gebaseerd op de symptomatologie, zoals braken en anorexia, en de histologie van gastrische biopten. In de humane geneeskunde zijn immunohistochemisch onderzoek en in situ hybridisatie diagnostisch. Behandelingsopties bij de kat bestaan uit de eliminatie van de bacteriële infectie en chirurgie. Bij de mens is chemo-, radiatie- en antistoffentherapie ook mogelijk. De prognose is bij de mens meestal gunstig, maar bij de kat is ze afhankelijk van eventuele complicerende factoren, zoals infectie met het feliene leukemievirus.

ABSTRACT

In this literature review, an overview of the current knowledge of MALT lymphoma in man is provided. Where appropriate, attention is paid to the presence of the lesion in veterinary medicine. Lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) may originate from lymphoid tissue that is induced in the mucosae. The knowledge of these tumors in veterinary medicine is limited to the relation between gastric MALT lymphoma and infection with *Helicobacter* species in the cat. The diagnosis is based on the symptomatology, such as vomiting and anorexia, and histology of gastric biopsies. In human medicine, immunohistochemical analysis and in situ hybridization have diagnostic value. Cats can be treated by eliminating the bacterial infection and by surgery. In humans, chemotherapy, radiation therapy and antibody therapy are additional options. The prognosis is favorable in most human cases, but is negatively influenced in the cat by complicating factors, such as infection with the feline leukemia virus.

INLEIDING

Bij de mens werd in 1983 voor het eerst een bijzonder type lymfoom uitgaande van folliculaire centrumcellen of centrocyten waargenomen in de mucosa van het maag-darmstelsel (Isaacson en Wright, 1983). Dergelijke neoplasieën van het mucosa-geassocieerde lymfoïde weefsel (“mucosa-associated lymphoid tissue”, MALT) werden MALT-lymfomen genoemd. In

de humane geneeskunde verschenen vanaf het einde van de vorige eeuw jaarlijks meer dan honderd publicaties over deze tumoren. In de diergeneeskunde daarentegen zijn MALT-lymfomen amper beschreven.

De voorliggende literatuurstudie biedt een overzicht van de hedendaagse inzichten in MALT-lymfoom bij de mens en gaat waar mogelijk dieper in op het voorkomen ervan in de diergeneeskunde. Het MALT wordt eerst gesitueerd binnen de immunologie.

Daarna wordt het MALT-lymfoom gedefinieerd en wordt er ingegaan op de etiologie, pathogenese, diagnosestelling, therapie en prognose.

MUCOSA-GEASSOCIEERD LYMFOÏD WEEFSEL

Het immuunsysteem verzorgt de aangeboren, aspecifieke of “innate” immuniteit en de specifieke, adaptieve of verworven immuniteit (Tizard, 2013). Macrofagen, neutrofielen (microfagen) en “natural killer”-cellen zijn enkele typische spelers van het aangeboren immuunsysteem. Fagocyten kunnen pathogenen opnemen wanneer ze pathogeen-geassocieerde moleculaire patronen (“pathogen-associated molecular patterns”, PAMP's) herkennen met hun pathogeen-recognitiereceptoren (PRRn). “Natural killer”-cellen doden tumorcellen of geïnfecteerde gastheercellen wanneer hun inhiberende receptoren niet gestimuleerd worden. Tumorcellen brengen immers niet steeds normale MHC I (“major histocompatibility complex molecule class I”) moleculen tot expressie en geïnfecteerde gastheercellen presenteren niet langer lichaamseigen (“self”) epitopen via MHC I. Het aangeboren afweersysteem is dus niet zo aspecifiek als deze synonieme term doet vermoeden.

De cellen van het adaptieve immuunsysteem werken vernuftig samen in de strijd tegen pathogenen. Na herkenning van PAMP's gaan antigeen-presenterende cellen, zoals dendritische cellen en macrofagen, pathogenen fagocyteren en via MHC II-specifieke epitopen presenteren aan T-lymfocyten. Deze kunnen als cytotoxische T-cellen (Tc) de cellulaire immuniteit bewerkstelligen of als helper T-cellen de ontsteking faciliteren (helper T-cel type 1, Th1) of assisteren in de omvorming van B-lymfocyten tot plasmacellen (helper T-cel type 2, Th2). Deze cellen verzorgen de humorale immuniteit doordat ze antistoffen secretoren (Tizard, 2013).

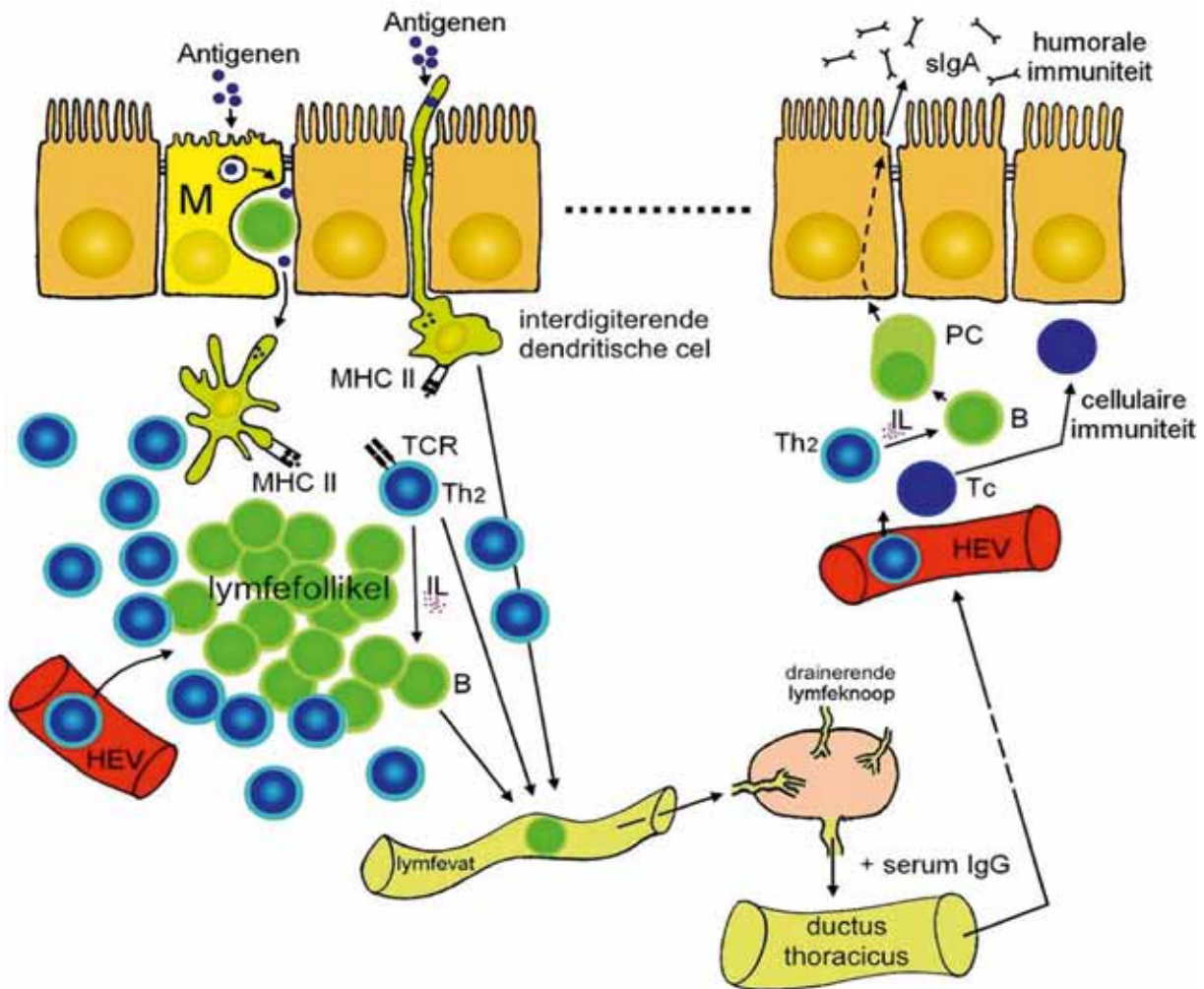
Het primaire lymfoïde orgaan dat instaat voor de ontogenese van T-lymfocyten is de thymus. B-lymfocyten daarentegen worden bij vogels aangemaakt in de bursa van Fabricius (bursa cloacalis), bij herkauwers in de ileale Peyerse platen, bij knaagdieren in het cecum, bij konijnen en primaten in de appendix en bij de andere zoogdieren in het beenmerg. In tegenstelling tot de primaire lymfoïde organen die postnataal regresseren, ontwikkelen secundaire lymfoïde organen zich verder na antigeenstimulatie (Tizard, 2013). Niettegenstaande de milt en lymfeknopen welbekend zijn, bevindt het merendeel van alle lymfocyten zich ter hoogte van de slijmvliezen. De mucosale secundaire lymfoïde weefsels die samen het MALT vormen, worden naargelang hun ligging ingedeeld in “bronchus-associated lymphoid tissue” (BALT), “conjunctiva-associated lymphoid tissue” (CALT), “salivary duct-associated lymphoid tissue” (DALT), “gut-associated lymphoid tissue” (GALT), “gastric mucosa-associated lymphoid tissue” (gastric MALT), “larynx-associated lymphoid tissue” (LALT), “lacri-

mal drainage-associated lymphoid tissue” (LDALT), “nose-” of “nasopharynx-associated lymphoid tissue” (NALT), “trachea-associated lymphoid tissue” (TALT) en “vessel-associated lymphoid tissue” (VALT) (Liebler-Tenorio en Pabst, 2006). De huid wordt beschermd door het “skin-associated lymphoid tissue” (SALT) (Strid et al., 2004).

Het GALT is veruit het grootste MALT-compartiment en bestaat voornamelijk uit de orofaryngeale tonsillen (Casteleyn et al., 2011), en de discontinue jejunale en continue ileale Peyerse platen (Liebler-Tenorio en Pabst, 2006). Alle bevatten ze georganiseerd lymfoïd weefsel bestaande uit lymfocellen (lymphonoduli aggregati), die voornamelijk B-lymfocyten bevatten, en parafolliculair weefsel waarin T-lymfocyten en antigeen-presenterende cellen voorkomen. Naast het georganiseerde lymfoïde weefsel bevinden zich in de lamina propria helper T-lymfocyten (lamina propria-lymfocyten, LPLn), terwijl cytotoxische T-lymfocyten zich tussen de epitheelcellen wringen (intra-epitheliale lymfocyten, IELn). Daarenboven komen er ook “lymphocyte-filled villi” (enkel bij de rat en de mens), cryptopatches (enkel bij de muis), geïsoleerde lymfocellen (“isolated lymphoid follicles”, ILF's) en lymfoglandulaire complexen (enkel bij het varken) in de darmwand voor (Brandtzaeg en Pabst, 2004).

Het georganiseerde mucosale lymfoïde weefsel induceert adaptieve immunresponsen tegenover vreemde antigenen die contact maken met het epitheel (Brandtzaeg, 2009). M- (“membranous” of “microfold”) cellen, die gekenmerkt worden door hun sterk geplooide apicale celmembraan, transporteren de antigenen naar het onderliggende lymfoïde weefsel waar ze gefagocyteerd worden door antigeen-presenterende cellen (Neutra et al., 1999). Luminale antigenen kunnen ook rechtstreeks gefagocyteerd worden door verschillende types intestinale, dendritische cellen die een vingervormige uitloper sturen tussen twee epitheelcellen tot in het lumen (Howard en Hope, 2000). B-cellen kunnen vervolgens met behulp van helper T-cellen, die geactiveerd werden door de antigeen-presenterende cellen, ter plaatse omgevormd worden tot antistoffen-secreterende plasmacellen. Wanneer deze antistoffen doorheen het intestinale epitheel getransporteerd worden naar het lumen ontstaat lokale, humorale immuniteit (Brandtzaeg en Pabst, 2004; Brandtzaeg, 2009). Vaak verlaten plasmacelprecursoren de inductieplaats om eerst via de drainerende lymfevaten en vervolgens de bloedcirculatie andere mucosale effectorplaatsen te bevolken na diapedese vanuit hoog endotheliale venulen (HEVn) (Brandtzaeg, 2009). T-cellen migreren eveneens naar en recirculeren tussen effectorplaatsen waar ze de cellulaire immuniteit verzorgen (Liebler-Tenorio en Pabst, 2006) (Figuur 1).

In tegenstelling tot de hierboven beschreven secundaire lymfoïde weefsels die constitutief aanwezig zijn, kan lymfoïd weefsel ook geïnduceerd worden (Bende et al., 2009). De vorming van induceerbaar



Figuur 1. Schematische voorstelling van de immunresponsen in het MALT. Vreemde antigenen kunnen het lymfoïde weefsel van een inductieplaats bereiken doordat M-cellen (M) hen doorsluizen naar subepitheliale antigeen-presenterende cellen of via rechtstreekse opname door een dendritische cel. Wanneer antigeen-presenterende cellen na fagocytose epitopen presenteren aan een helper T-cel type 2 (Th2) op MHC II – TCR (T-celreceptor) gerestricteerde wijze kan de T-cel vervolgens hulp bieden aan een B-cel (B) om zich om te vormen tot een plasmacel (PC) of geheugen B-cel. Veel plasmacelprecursoren verlaten de inductieplaats om afgevoerd te worden naar de drainerende lymfeknoop, bijvoorbeeld de mesenteriale lymfeknopen ter hoogte van het darmkanaal, om vervolgens de bloedbaan te bereiken. Via hoog endotheliale venulen (HEV) bereiken ze de effectorplaatsen, waar ze als plasmacellen antistoffen secreteren. Deze kunnen transepitheliaal naar het lumen vervoerd worden waar ze instaan voor de luminale, humorale immuniteit (Naar: Casteleyn, 2010).

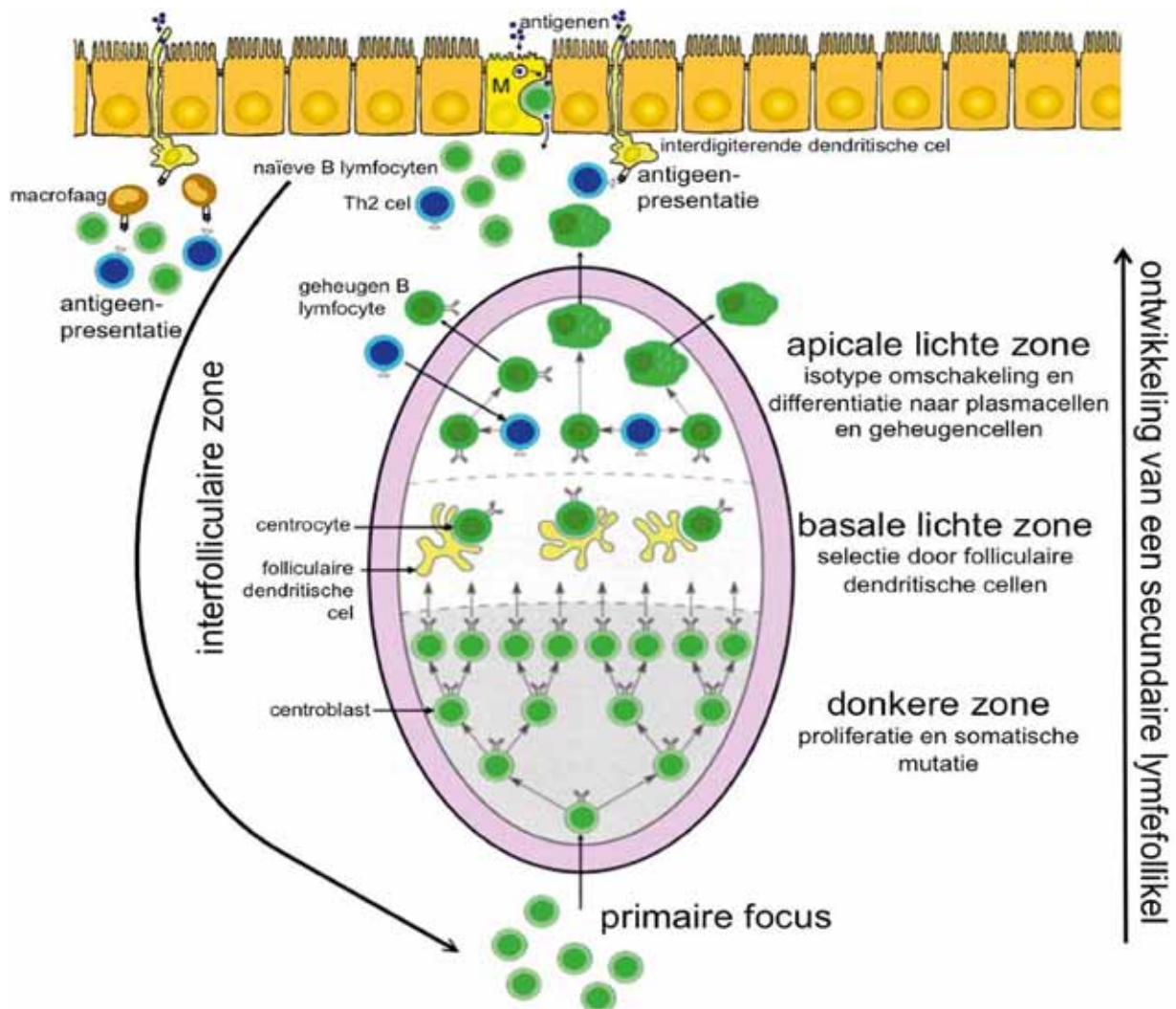
(“inducible” of tertiair) lymfoïd weefsel is typisch bij bepaalde infecties, auto-immuunziekten en tumoren (Shomer et al., 2003; Pabst, 2007). Het staat onder invloed van tumor-necrosisfactor (TNF) die vrijgesteld wordt door lokale weefselmacrofagen die de weefsels voortdurend inspecteren op de aanwezigheid van vreemde antigenen. TNF zorgt op zijn beurt voor de productie van chemokineligand (CCL) 19 en 21 door stromale cellen, waardoor B- en T-lymfocyten aangetrokken worden. De geïnfilteerde lymfocyten brengen vervolgens lymfotoxine tot expressie op hun celmembranen, waardoor macrofagen en stromale cellen die dit waarnemen CXCL13 (BLC, “B lymphocyte chemoattractant”) beginnen te secreteren. Als antwoord hierop ondergaan B-lymfocyten “homing” naar het zich ontwikkelende lymfoïde weefsel. De

toenemende influx van B-lymfocyten zorgt voor versterkte interactie met de stromale cellen die zich omvormen tot folliculaire dendritische cellen die immuncomplexen binden.

MALT-LYMFOOM

Definitie

Isacson en Wright (1983) beschreven voor het eerst geïnduceerd lymfoïd weefsel bestaande uit een genetisch instabiele populatie van centrocyten in de mucosa van het maag-darmstelsel van twee humane patiënten. Dergelijke MALT-lymfomen zijn volgens de Revisited European-American Lymphoma (REAL)-



Figuur 2. Schematische voorstelling van de ontwikkeling van een secundaire lymfefollikel. B-lymfocyten die door Th2-cellen gestimuleerd worden vormen een germinaal centrum in een primaire lymfefollikel of gaan na vorming van een primaire focus migreren naar eerder gevormde secundaire lymfefollikels. In de donkere zone van de secundaire lymfefollikel gaan de B-cellen als centroblasten proliferatie en somatische mutatie ondergaan waardoor B-cellen met verschillende B-celreceptoren, dus met verschillende affiniteiten voor het antigeen, gevormd worden. De B-cellen met de hoogste affiniteitsreceptoren worden uitgeselecteerd door folliculaire dendritische cellen ter hoogte van de basale lichte zone waar de B-cellen aangeduid worden als centrocyten. Deze gaan vervolgens migreren naar de mantelzone (roze gebied) rondom de secundaire lymfefollikel (Naar: Breugelmans, 2011).

classificatie van het non-hodgkintype, dus neoplasieën van lymfocyten zonder het voorkomen van de binucleaire reed-sternbergcellen die het kwaadaardige hodgkinlymfoom typeren (Cohen et al., 2006). Ze worden verder ingedeeld als marginale zone B-cellymfomen, omdat ze ontstaan uit B-lymfocyten die gelegen zijn in de mantelzone van secundaire lymfefollikels (Harris et al., 1999) (Figuur 2). Er dient op gewezen te worden dat de REAL-classificatie de term marginale zone, die de grenszone tussen de witte en rode miltpulpa aanduidt, verkeerd aanwendt. MALT-lymfomen zijn daarenboven extranodale lymfomen, omdat ze uitgaan van het MALT en in tegenstelling tot nodale lymfomen buiten de lymfeknoop (lymphonodus) gelegen zijn (Harris et al., 1999).

Etiologie

Het voorkomen van MALT-lymfoom is duidelijk gelinkt aan bepaalde bacteriële infecties en auto-immuunziekten (Bacon et al., 2007). Bij de mens speelt *Helicobacter (H.) pylori* een overduidelijke rol in de inductie van gastrische MALT-lymfomen (Wotherspoon et al., 1993). Deze bevinding heeft men in muismodellen kunnen reproduceren (O'Rourke et al., 2004). Daarnaast bestaat een relatie tussen infecties met *Campylobacter jejuni*, *Borrelia burgdorferi* en *Chlamydia psittaci* en het voorkomen van respectievelijk immunoproliferatieve dunnedarmziekte, cutaan MALT-lymfoom en oculair MALT-lymfoom (Sagaert et al., 2007).

Bij de kat dragen *Helicobacter*-species, in het bijzonder *H. heilmannii* maar niet *H. pylori*, bij tot het ontstaan van het feliene gastrische lymfoom (Bridgeford et al., 2008). De chronische inflammatie die deze bacterie teweegbrengt zou niet enkel aanleiding geven tot het ontstaan van lymfomen, maar kan ook het DNA van lokale weefselcellen beschadigen, waardoor gastrische epitheliale proliferaties kunnen optreden. Aangezien katten in de meeste gevallen geïnfecteerd zijn met de subtypes 2 en 4 van *H. heilmannii*, vormt deze diersoort een gering zoönotisch gevaar. De mens wordt immers het vaakst met subtype 1 besmet (Take-mura et al., 2009).

De prevalentie van gastrische helicobacterinfecties bij de kat varieert afhankelijk van de studie van 38% (Strauss-Ayali et al., 2001) tot 91% (Neiger et al., 1998). Aangezien gastrische MALT-lymfomen bij de kat eerder zeldzaam zijn, mag de rol van *Helicobacter* in de cancerogenese niet overschat worden (Barker et al., 1993). Naast helicobacterinfecties hebben er bij de kat inderdaad nog tal van andere infectieuze agentia een invloed op de ontwikkeling van MALT-lymfomen. Zo is infectie met het feliene leukemievirus (FeLV) predisponerend voor de transformatie van lymfocyten (Bridgeford et al., 2008).

De rol van auto-antigenen in het ontstaan van MALT-lymfomen werd reeds aangetoond bij mensen lijdend aan het sjögrensyndroom, een aandoening gekenmerkt door immuungemedieerde destructie van de traan- en speekselklieren, en Hashimoto's thyroïditis, een auto-immuunziekte die de schildklier aantast (Munemasa et al., 2009). Deze DALM- en GALT-lymfomen (de schildklier stamt embryologisch af van het gastro-intestinaalkanaal) bestaan uit autoreactieve B-lymfocyten die zich organiseren in een lymfoïd infiltraat dat de architectuur van het MALT benadert (Sagaert et al., 2007).

Pathogenese

MALT-lymfomen kunnen ontstaan in organen waar MALT constitutief aanwezig is, alsook in deze die normaal vrij zijn van georganiseerd lymfoïd weefsel zoals de maag bij de mens en de kat (Cohen et al., 2006). Het lymfoïde weefsel wordt dan geïnduceerd door de aanhoudende stimulatie van de B-celreceptor door immuuncomplexen op folliculaire dendritische cellen. Tijdens de daaropvolgende klonale expansie van de B-cellen kunnen genetische alteraties ontstaan die mogelijk resulteren in neoplastische transformatie (Zucca et al., 2003). De oorzaak hiervan is de van nature aanwezige somatische hypermutatie van B-cellen en de beschadiging van hun DNA door de inwerking van zuurstofradicalen die uitgestort worden door de gerekruteerde neutrofielen (Sagaert et al., 2007).

Opvallend genoeg vertonen MALT-lymfomen vaak dezelfde genetische alteraties, die weliswaar behoorlijk specifiek zijn voor de anatomische lokalisatie (Streubel et al., 2004). Deze behelzen aneuploidieën,

zoals trisomie 3, 7, 12 en 18, en chromosomale translocaties, zoals t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21), t(11;18)(q21;q21) en t(3;14)(p13;q32) (Sagaert et al., 2007). Een dergelijke notatie duidt erop dat in het geval van t(1;14)(p22;q32) bijvoorbeeld een chromosomale translocatie van chromosoom 1, korte arm (p), regio 2, band 2 naar chromosoom 14, lange arm (q), regio 3, band 2 heeft plaatsgevonden (Dierlamm et al., 2000).

Zowel de aneuploidieën als de chromosomale translocaties verhinderen de apoptose van gemuteerde cellen, waardoor deze ongebreideld verder kunnen prolifereren. Meer specifiek zorgen de aneuploidieën voor inactivatie van de tumorsuppressorgenen p53 en p16 die coderen voor eiwitten die de celcyclus controleren (Rayess et al., 2012). De chromosomale translocaties daarentegen veroorzaken functieverlies van het "apoptosis inhibitor 2" (API2) proteïne, of zorgen ervoor dat het B-cellymfoom (Bcl) 10 adapterproteïne en MALT1 "caspase-like"-proteïne in overmaat tot expressie gebracht worden (Nakagawa et al., 2006). Het uiteindelijke resultaat van deze overexpressie is de overmatige activatie van NF-κB ("nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells"), waardoor B-cellen gestimuleerd worden te vermenigvuldigen (Sagaert et al., 2007; Bende et al., 2009).

Diagnose

Symptomatologie

De symptomatologie van MALT-lymfoom is bij de mens goed beschreven. Gastrische lokalisaties kunnen dyspepsie en maagbloedingen veroorzaken (Zucca et al., 2013). Bij pulmonaire MALT-lymfomen worden zelden specifieke symptomen zoals hoest, dyspnee en hemoptysis gezien (Ahmed et al., 2004). MALT-lymfomen van de oculaire adnexa en de traanklier resulteren in een pijnloze conjunctivale inflammatie, fotofobie en/of irriterende oranje massa's (Wotherspoon et al., 1993; Agulnik et al., 2001). Wanneer de schildklier aangetast is, wordt een kropgezwel gediagnosticeerd (Gogas et al., 2002). MALT-lymfomen van de huid leiden tot enkele of multipele roze of rode tot violetachtige papulae, plaques of nodulen die voornamelijk ter hoogte van de romp of extremiteiten gelokaliseerd zijn (Fernandez-Flores, 2013).

Bij de kat beperkt de symptomatologie zich tot tekenen van gastritis. Dit is duidelijk het gevolg van de sterke associatie tussen gastrische MALT-lymfomen en het voorkomen van *Helicobacter*-species bij deze diersoort. Katten worden dan ook vaak aangeboden met klachten van braken en anorexia (Bridgeford et al., 2008).

Endoscopie

De endoscopische karakteristieken van gastrische MALT-lymfomen werden tot nog toe enkel bij de

mens beschreven. Er worden drie voorname patronen herkend, met name ulceratie, diffuse infiltratie of poliepvorming. Kenmerkend voor het ulceratieve type zijn grote, oppervlakkige ulcera die stervormig vertakt kunnen zijn. Meer penetrerende ulcera komen echter ook voor. Het diffuse infiltratiepatroon wordt herkend aan de grote tot zeer grote nodulaire plooiën. Polypoïde massa's tenslotte variëren sterk in grootte en kunnen soms moeilijk waargenomen worden (Taal et al., 1996).

Histologie

Wanneer een kat op basis van het klinisch onderzoek verdacht wordt van een gastrisch MALT-lymfoom kan het letsel histologisch onderzocht worden na biopsie (Bridgeford et al., 2008). Beschrijvingen van het histologische aspect van gastrische MALT-lymfomen beperken zich echter tot de mens. Hier is bekend dat MALT-lymfomen ondanks de verscheidenheid aan anatomische lokalisaties dezelfde morfologische eigenschappen delen. Neoplastische centrocyten, die middelgrote cellen zijn met een kleine onregelmatige kern, bevolken de mantelzone rondom reactieve secundaire lymfefollikels. Van hieruit spreiden ze verder om diffuse interfolliculaire bladen of vage nodulen te vormen. De neoplastische cellen kunnen echter ook lijken op monocytën of kleine, mature lymfocyten. Een variabel aantal plasmacellen, doorgaans geïnfiltrerd in het epitheel, is ook suggestief (Bacon et al., 2007). Dergelijke lymfo-epitheliale laesies zijn diagnostisch erg belangrijk, al moet er herinnerd worden aan het feit dat de aanwezigheid van intra-epitheliale lymfocyten een normaal kenmerk van MALT is (Rothkötter et al., 1994).

Immunohistochemie

Momenteel bestaat er nog geen specifieke immunohistochemische merker voor neoplastische centrocyten. Bij de mens beschikken zij over een identiek immunofenotype als normale mantelzone B-cellen, met name "cluster of differentiation" (CD) 20⁺, IgD⁻, IgM⁺, CD5⁻, CD10⁻, Bcl 6⁻ en cycline D1⁻. Echter, erg suggestief zijn dense infiltraties van CD20⁺ B-cellen tussen klieren en geïnduceerde secundaire lymfefollikels. Deze laatste kunnen aangekleurd worden door een anti-CD10-kleuring. Intacte folliculaire mantelzones bezitten daarenboven ook IgD. Hierrond kunnen dan IgD⁻ neoplastische cellen liggen. Verder wordt in ongeveer de helft van de MALT-lymfomen overmatige expressie van CD43 door kleine, CD20⁺ B-cellen waargenomen. Lymfo-epitheliale laesies tenslotte kleuren positief tegenover verschillende anticytokeratines (Bacon et al., 2007).

Moleculaire technieken

De moleculaire technieken die aangewend kunnen worden om MALT-lymfomen te diagnosticeren

zijn gebaseerd op de genetische alteraties die aanwezig zijn bij de mens. De "polymerase chain reaction" (PCR) kan B-celklonaliteit aantonen door de selectieve amplificatie van gereorganiseerde genen die coderen voor de zware keten van antistoffen. Doordat de PCR-techniek vaak een valspositief resultaat geeft, bijvoorbeeld wanneer louter gastritis aanwezig is, mag de diagnose van MALT-lymfoom enkel gesteld worden wanneer hier ook duidelijke histologische aanwijzingen voor zijn (Bacon et al., 2007).

Veel betrouwbaarder is de fluorescentie-in situ hybridisatie (FISH) techniek. Hierbij wordt een fluorescerende, complementaire RNA-probe gebonden aan het stukje DNA dat men wil aantonen. Zo kan de fusie van het API2-gen op chromosoom 11 met het "MALT lymphoma-associated translocation" (MLT) gen op chromosoom 18 bij de vaak voorkomende translocatie t(11;18)(q21;q21) door middel van een tweekleuren-FISH aangetoond worden in interfasecellen (Dierlamm et al., 2000).

Therapie

Aangezien gastrische MALT-lymfomen zowel bij de mens als de kat in de meeste gevallen veroorzaakt worden door *Helicobacter*-species is een specifieke antibioticumbehandeling aangewezen (Wotherspoon et al., 1993). Niet-responsieve tumoren (20-30%) kunnen chirurgisch verwijderd worden. Mensen kunnen ook met chemo-, radiatie- of antistoffentherapie behandeld worden (Cohen et al., 2006).

Voor de andere types MALT-lymfoom die bij de mens voorkomen bestaat er steeds een gepaste behandeling. MALT-lymfomen van de oculaire adnexa en de traanklier (LDALT) worden standaard behandeld met radiotherapie (Agulnik et al., 2001). Daarnaast dragen subconjunctivale, intralaesionale injecties met interferon- α en de eliminatie van *Chlamydia psittaci* door middel van antibioticumbehandeling bij tot de genezing (Cohen et al., 2006). In het geval van een gelokaliseerd MALT-lymfoom van de schildklier wordt er over het algemeen behandeld met chirurgie, radiotherapie of een combinatie van beide. Indien de ziekte vergevorderd is, wordt bijkomend chemotherapie opgestart (Gogas et al., 2002). De behandeling van pulmonaire MALT-lymfomen (BALT) is nagenoeg identiek (Cohen et al., 2006). Lymfomen van het SALT worden chirurgisch verwijderd of bestraald en een mogelijke *Borrelia burgdorferi*-infectie wordt aangepakt met antibiotica (Cohen et al., 2006). MALT-lymfomen van de speekselklieren (DALT) tenslotte zouden bestreden kunnen worden door middel van antistoffentherapie met rituximab (Conconi et al., 2003).

Prognose

De prognose van een MALT-lymfoom is afhankelijk van het stadium waarin de tumor zich bevindt. In de meerderheid van de gevallen blijven MALT-

lymfomen gelokaliseerd. Een op drie zaait echter uit. Gastrische lymfomen metastaseren het vaakst (Bacon et al., 2007). Verder wordt de prognose negatief beïnvloed door een slechte algemene gezondheidsstatus, de aanwezigheid van een omvangrijke tumor en hoge gehalten aan lactaatdehydrogenase, β_2 -microglobuline en serumalbumine die kenmerkend zijn voor metastasering. Daarnaast is de aanwezigheid van grote cellen eveneens geassocieerd met een slechte prognose (Thieblemont, 2005). Marginale zonelymfomen die voor minstens 80% uit B-lymfoblasten bestaan worden bestempeld als diffuse, grootcellige lymfomen (El-Zimaity et al., 2005). De transformatie van een MALT-lymfoom naar een diffuus, grootcellig lymfoom wordt gekenmerkt door een verhoogde expressie van FOXP1 (Forkhead box protein P1). De mechanismen die instaan voor deze verhoogde expressie zijn niet volledig bekend, maar vast staat dat andere mechanismen dan genetische alteraties een rol spelen (Sagaert et al., 2006).

CONCLUSIE

Sinds de eerste beschrijving van MALT-lymfomen door Isaacson en Wright in 1983 is er bij de mens heel wat onderzoek verricht naar deze laaggradige B-celtumor. Onder meer de etiologie en de hoofdmechanismen van de pathogenese zijn bekend en de diagnosestelling staat op punt. De kennis over MALT-lymfomen bij huisdieren steekt hier schril tegen af. Alleen gastrische MALT-lymfomen bij de kat zijn beschreven (Bridgeford et al., 2008; Takemura et al., 2009). Enkele jaren geleden werd immers het verband met *Helicobacter*-infecties, die reeds langere tijd op veel wetenschappelijke belangstelling kunnen rekenen, aangetoond. Niet alleen het weliswaar geringe, zoönotische karakter van deze bacteriële infecties, maar ook het feit dat de kat steeds frequenter als diermodel aangewend wordt, kan de aandacht voor MALT-lymfomen bij deze diersoort verklaren (Narfström et al., 2013). Een van de potentiële obstakels die de kennisverwerving over MALT-lymfomen in de diergeneeskunde in de weg staat, is de beperkte langetermijnopvolging van patiënten. Hierdoor kan men enkel hypothesen opstellen aangaande het ziekteverloop en de uitkomst van een eventuele behandeling. Mogelijke verschilpunten in de pathogenese tussen mens en dier komen derhalve moeilijk aan het licht. Gerichtte wetenschappelijke studies dringen zich dus op, wil men een MALT-lymfoom bij dieren correct diagnosticeren en desgewenst behandelen.

REFERENTIES

Agulnik M., Tsang R., Baker M.A., Kazdan M.S., Fernandes B. (2001). Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue of the lacrimal gland. *American Journal of Clinical Oncology* 24, 67-70.

- Ahmed S., Kussick S.J., Siddiqui A.K., Bhuiya T.A., Khan A., Sarewitz S., Steinberg H., Sison C.P., Rai K.R. (2004). Bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma: A clinical study of a rare disease. *European Journal of Cancer* 40, 1320-1326.
- Bacon C.M., Du M., Dogan A. (2007). Mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma: A practical guide for pathologists. *Journal of Clinical Pathology* 60, 361-372.
- Barker I.K., Van Dreumel A.A., Palmer N. (1993). The alimentary system. In: Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N. (editors). *Pathology of Domestic Animals*. Vierde editie, vol. 2, Academic Press, London, pp. 1-318.
- Bende R.J., van Maldegem F., van Noessel C.J. (2009). Chronic inflammatory disease, lymphoid tissue neogenesis and extranodal marginal zone B-cell lymphomas. *Haematologica* 94, 1109-1123.
- Brandtzaeg P. (2009). Mucosal immunity: Induction, dissemination, and effector functions. *Scandinavian Journal of Immunology* 70, 505-515.
- Brandtzaeg P., Pabst R. (2004). Let's go mucosal: Communication on slippery ground. *Trends in Immunology* 25, 570-577.
- Breugelmans S. (2011). *Identification and Quantification of Lymphoid Cell Populations in Ovine Tonsils*. Doctoraatsthesis Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent.
- Bridgeford E.C., Marini R.P., Feng Y., Parry N.M., Rickman B., Fox J.G. (2008). Gastric *Helicobacter* species as a cause of feline gastric lymphoma: A viable hypothesis. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 123, 106-113.
- Casteleyn C. (2010). *Morphological Characteristics of the Ovine Tonsils - A study of their Volume and Surface Area, Lymphoid Tissue Organization, Lining Epithelia and Vascular Architecture*. Doctoraatsthesis Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent.
- Casteleyn C., Breugelmans S., Simoens P., Van den Broeck W. (2011). The tonsils revisited: Review of the anatomical localization and histological characteristics of the tonsils of domestic and laboratory animals. *Clinical and Developmental Immunology* 2011. Open access journal; doi: 10.1155/2011/472460.
- Cohen S.M., Petryk M., Varma M., Kozuch P.S., Ames E.D., Grossbard M.L. (2006). Non-Hodgkin's lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *The Oncologist* 11, 1100-1117.
- Conconi A., Martinelli G., Thiéblemont C., Ferreri A.J., Devizzi L., Peccatori F., Ponzoni M., Pedrinis E., Dell'Oro S., Pruneri G., Filipazzi V., Dietrich P.Y., Gianni A.M., Coiffier B., Cavalli F., Zucca E. (2003). Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 102, 2741-2745.
- Dierlamm J., Wlodarska I., Michaux L., Stefanova M., Hinz K., Van Den Berghe H., Hagemeijer A., Hossfeld D.K. (2000). Genetic abnormalities in marginal zone B-cell lymphoma. *Hematological Oncology* 18, 1-13.
- El-Zimaity H.M.T., Wotherspoon A., de Jong D. (2005). Interobserver variation in the histopathological assessment of MALT/MALT lymphoma: Towards a consensus. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 34, 6-16.
- Fernandez-Flores A. (2013). Cutaneous MALT-lymphoma: From cutaneous immunocytoma and pseudolymphoma to the current (and future) conceptions. *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 54, 7-12.
- Gogas J., Kouskos E., Markopoulos C., Androulakis A.,

- Mantas D., Gogas H., Kostakis A. (2002). Mucosa-associated lymphoid tissue thyroid lymphoma: A rare and not aggressive tumour. *European Journal of Surgery* 168, 572-574.
- Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., Flandrin G., Muller-Hermelink H.K., Vardiman J., Lister T.A., Bloomfield C.D. (1999). The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Annals of Oncology* 10, 1419-1432.
- Howard C.J., Hope J.C. (2000). Dendritic cells, implications on function from studies of the afferent lymph veiled cell. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 77, 1-13.
- Isaacson P., Wright D.H. (1983). Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52, 1410-1416.
- Liebler-Tenorio E.M., Pabst R. (2006). MALT structure and function in farm animals. *Veterinary Research* 37, 257-280.
- Munemasa M., Yoshino T., Kobayashi K., Miyaka T., Takase-Sakugawa S., Mannami T., Sinagawa K., Tanimoto M., Akagi T. (2009). Expression of thyroglobulin on follicular dendritic cells of thyroid mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Acta Medica Okayama* 63, 71-78.
- Nakagawa M., Seto M., Hosokawa Y. (2006). Molecular pathogenesis of MALT lymphoma: Two signaling pathways underlying the antiapoptotic effect of API2-MALT1 fusion protein. *Leukemia* 20, 929-936.
- Narfström K., Deckman K.H., Menotti-Raymond M. (2013). Cats: A gold mine for ophthalmology. *Annual Review of Animal Biosciences* 1, 157-177.
- Neiger R., Dieterich C., Burnens A., Waldvogel A., Cortesy-Theulaz I., Halter F., Lauterburg B., Schmassmann A. (1998). Detection and prevalence of *Helicobacter* infection in pet cats. *Journal of Clinical Microbiology* 36, 634-637.
- Neutra M.R., Mantis N.J., Frey A., Giannasca P.J. (1999). The composition and function of M cell apical membranes: Implications for microbial pathogenesis. *Seminars in Immunology* 11, 171-181.
- O'Rourke J.L., Dixon M.F., Jack A., Enno A., Lee A. (2004). Gastric B-cell mucosa associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma in an animal model of "*Helicobacter heilmanni*" infection. *Journal of Pathology* 203, 896-903.
- Pabst R. (2007). Plasticity and heterogeneity of lymphoid organs. What are the criteria to call a lymphoid organ primary, secondary or tertiary? *Immunology Letters* 112, 1-8.
- Rayess H., Wang M.B., Srivatsan E.S. (2012). Cellular senescence and tumor suppressor gene p16. *International Journal of Cancer* 130, 1715-1725.
- Rothkötter H.J., Kirchoff T., Pabst R. (1994). Lymphoid and non-lymphoid cells in the epithelium and lamina propria of intestinal mucosa of pigs. *Gut* 35, 1582-1589.
- Sagaert X., De Wolf-Peters C., Noels H., Baens M. (2007). The pathogenesis of MALT lymphomas: Where do we stand? *Leukemia* 21, 389-396.
- Sagaert X., de Paep P., Libbrecht L., Vanhentenrijk V., Verhoef G., Thomas J., Wlodarska I., De Wolf-Peters C. (2006). Forkhead box protein P1 expression in mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas predicts poor prognosis and transformation to diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 24, 2490-2497.
- Shomer N.H., Fox J.G., Juedes A.E., Ruddle N.H. (2003). *Helicobacter*-induced chronic active lymphoid aggregates have characteristics of tertiary lymphoid tissue. *Infection and Immunity* 71, 3572-3577.
- Strauss-Ayali D., Scanziani E., Deng D., Simpson K.W. (2001). *Helicobacter* spp. infection in cats: Evaluation of the humoral immune response and prevalence of gastric *Helicobacter* spp. *Veterinary Microbiology* 79, 253-265.
- Streubel B., Simonitsch-Klupp I., Mullauer L., Lamprecht A., Huber D., Siebert R., Stolte M., Trautinger F., Lukas J., Püspök A., Formanek M., Assanasen T., Müller-Hermelink H.K., Cerroni L., Raderer M., Chott A. (2004). Variable frequencies of MALT lymphoma-associated genetic aberrations in MALT lymphomas of different sites. *Leukemia* 18, 1722-1726.
- Strid J., Hourihane J., Kimber I., Callard R., Strobel S. (2004). Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *European Journal of Immunology* 34, 2100-2109.
- Taal B.G., Boot H., van Heerde P., de Jong D., Hart A.A., Burgers J.M. (1996). Primary non-Hodgkin lymphoma of the stomach: Endoscopic pattern and prognosis in low versus high grade malignancy in relation to the MALT concept. *Gut* 39, 556-561.
- Takemura L.S., Camargo P.L., Alfieri A.A., Bracarense A.P.F.R.L. (2009). *Helicobacter* spp. in cats: Association between infecting species and epithelial proliferation within the gastric lamina propria. *Journal of Comparative Pathology* 141, 127-135.
- Thieblemont C. (2005). Clinical presentation and management of marginal zone lymphomas. *Hematology*, 307-313.
- Tizard, I.R. (2013). *Veterinary Immunology*. Ninth edition, Elsevier, Missouri.
- Wotherspoon A.C., Doglioni C., Diss T.C., Pan L., Moschini A., de Boni M., Isaacson P.G. (1993). Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet* 342, 575-577.
- Zucca E., Bertoni F., Cavalli F. (2003). Pathogenesis and treatment of extranodal lymphomas: The fascinating model of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Haematologica* 88, 841-844.
- Zucca E., Copie-Bergman C., Ricardi U., Thieblemont C., Raderer M., Ladetto M. (2013). Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 24 Suppl 6:vi, 144-148.

‘Thunder Measure Vet Device’: een praktische en objectieve methode om de lichaamsconditie van melkvee te schatten

The ‘Thunder Measure Vet Device’: an innovative tool to objectively score the body condition of dairy cows in the field

¹T. Dewaele, ¹M. Van Eetvelde, ²G. Vertenten, ¹G. Opsomer

¹Vakgroep Voortplanting, Verloskunde en Bedrijfsdiergeneeskunde, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

²Elanco Animal Health, Antwerpen, Belgium

geert.opsomer@ugent.be

SAMENVATTING

Het op regelmatige tijdstippen bepalen van de lichaamsconditie van koeien is in de moderne melkveehouderij een belangrijk instrument om het nutritionele management van de dieren te optimaliseren. De ‘Thunder Measure (TM) Vet Device’ werd door Ingenera SA, Zwitserland ontwikkeld om op een objectieve en eenvoudige manier de conditie of “body condition score” (BCS) bij melkkoeien te bepalen. Aan de hand van een smartphone-applicatie gekoppeld aan een lasertoestel wordt een analyse gemaakt van drie foto’s van de dorsale zijde van het dier, bijvoorbeeld in de voeder gang. In dit onderzoek werden de correlatie en de herhaalbaarheid van de TM-Vet Device berekend in vergelijking tot de conventionele BCS-bepaling en de ultrasonografisch bepaalde “backfat thickness” (BFT). De conventionele BCS werd gemeten door een dierenarts ervaren in het bepalen van de conditie van melkkoeien en drie minder ervaren studenten diergeneeskunde. Bij dezelfde koeien werd de lichaamsconditie ook bepaald aan de hand van de BFT. De resultaten bekomen via het gebruik van de TM-Vet Device waren slechts matig gecorreleerd met de BFT ($r=0,38$; $P<0,001$), maar vertoonden een hoge correlatie met de BCS bepaald door de ervaren dierenarts ($r=0,82$; $P<0,001$). Bovendien was er een goede overeenkomst tussen de resultaten bekomen met behulp van TM-Vet Device en deze bekomen door de ervaren dierenarts. Er werd een grote variatie gezien in de BCS bepaald door de studenten, waardoor ook de correlatie met de TM-Vet Device sterk varieerde van $r=0,23$ ($P<0,05$) tot $r=0,74$ ($P<0,001$). De herhaalbaarheid van de TM-Vet Device-methode was met 91% zeer hoog. Enkel door de dierenarts ervaren in het scoren van de BCS (93%) en met de bepaling van de BFT (96%) werd een hogere herhaalbaarheid bereikt. Bij magerdere dieren werd een overschatting gezien van de BCS gemeten met behulp van de TM-Vet Device in vergelijking met de BCS waargenomen door de ervaren dierenarts, maar deze nam af naarmate de door de dierenarts toegekende conditie toenam.

Het eenvoudig gebruik en de betrouwbaarheid van de resultaten laten toe te stellen dat de TM-Vet Device een plaats kan krijgen in het management van een hoogproductief melkveebedrijf.

ABSTRACT

The scoring of the body condition at specific time points during the lactation cycle has proven to be essential in the nutritional management of modern dairy herds. The ‘Thunder Measure (TM) Vet Device’ has recently been developed by Ingenera SA, Switzerland to accurately and objectively measure the body condition score (BCS) of dairy cows in the field. Based on a smartphone app linked to a laser device, the system makes an analysis of three dorsal view photographs taken, for example, when cows are lined up in the feed alley. In the present study, the correlation and repeatability of the system were examined in comparison with the conventional visual measurement of BCS and ultrasonographic measurement of the backfat thickness (BFT). The conventional measurement of the BCS was done by a veterinary surgeon experienced in body condition scoring and by less experienced veterinary undergraduate students. The results obtained via the TM Vet Device were only moderately correlated with

the BFT measurements ($r=0.38$, $P<0.001$), but were highly correlated ($r=0.82$, $P<0.001$) and showed good agreement with the BCS results obtained by the experienced veterinary surgeon. The BCS results obtained by the undergraduate students were highly variable, leading to a highly variable correlation with the results gathered using the TM Vet Device ($r=0.23$ ($P<0.05$) to $r=0.74$ ($P<0.001$)). The repeatability of the results obtained by the device was very high (91%). Only the repeatability of the results obtained by the experienced veterinarian (93%) and the BFT measurement (96%) were higher. In lean animals, some overscoring by the device was noted in comparison with the scores given by the experienced veterinary surgeon, although this overscoring diminished as the body condition score assigned by the veterinary surgeon increased.

The ease to use and the accuracy of the results obtained allow the TM Vet Device to be considered a useful tool in the nutritional management of a modern dairy herd.

INLEIDING

De huidige melkkoeien produceren grote hoeveelheden melk en dit vooral tijdens de lactatiepiek na het afkalven. Door de wanbalans tussen een onvoldoende opname van en de verhoogde behoefte aan voedingsstoffen komen vrijwel alle moderne koeien na het afkalven in een negatieve energiebalans terecht (Bossaert, 2010). Door de mobilisatie van lichaamsvet tijdens de vroege lactatie tracht de koe een antwoord te bieden aan deze negatieve energiebalans. Energetisch gezien zorgt het gebruik van lichaamswefsel voor ongeveer 30% van de hoeveelheid melk geproduceerd gedurende de eerste maand van de lactatie (Bines en Hart, 1982). Tamminga et al. (1997) toonden aan dat hoogproductieve melkkoeien gedurende de eerste acht weken na het afkalven tot 30,9 kg vet en 4,6 kg eiwit mobiliseren om daarmee 550 kg melk te produceren.

Op het moment van het afkalven is er dus een zekere hoeveelheid energiereserve nodig wil de koe de uitdaging van de negatieve energiebalans na het afkalven het hoofd kunnen bieden en die hoeveelheid melk produceren waartoe zij genetisch in staat is. Wanneer er echter een te grote hoeveelheid vet is opgeslagen en de koe afkalft in een te hoge conditie, is er een verhoogde kans op problemen met leververvetting en ketonemie terwijl er eveneens een hogere kans op leumaagverplaatsingen, laminitis, mastitis en metritis zal zijn (Morrow, 1976; De Koster en Opsomer, 2012). Een belangrijk punt in het nutritionele management van melkkoeien bestaat er dan ook uit om bij de berekening van het rantsoen niet alleen rekening te houden met de hoeveelheid melk die wordt geproduceerd, maar evenzeer met de conditie van de koeien. Vooral in de tweede helft van de lactatie is het belangrijk om het rantsoen en dan vooral de krachtvoedergift af te stemmen op zowel de geproduceerde hoeveelheid melk als de conditie van de koeien. Hiervoor dienen zowel de nutritionist die het rantsoen berekent en samenstelt als de veehouder die het rantsoen aan de koeien verstrekt, op regelmatige tijdstippen de hoeveelheid opgeslagen energie onder de vorm van vet, te schatten. Dit laatste doet men door op regelmatige tijdstippen de lichaamsconditie van de koeien te bepalen (Bewley et al., 2008; Roche et al., 2009 en 2013).

Sedert lange tijd wordt geprobeerd om de energiereserves die in de vorm van subcutane en intra-abdominale vetdepots bij de koeien worden opgeslagen,

in te schatten (Edmonson et al., 1989; Bewley et al., 2008; Roche et al., 2009). Alhoewel tegenwoordig wordt ingezien dat, naar analogie met de humane geneeskunde, het schatten van de hoeveelheid vet opgeslagen in het abdomen nog belangrijker is met betrekking tot de gevoeligheid voor latere gezondheidsproblemen dan het schatten van de hoeveelheid subcutaan vet (De Koster en Opsomer, 2012 en 2013), zijn de meeste voorhanden zijnde methoden beperkt tot het inschatten van de hoeveelheid opgeslagen subcutaan vet. De hiervoor meest gebruikte methode is het bepalen van de BCS. Er zijn verschillende manieren om de BCS te schatten. De meest eenvoudige methoden zijn gebaseerd op visuele waarnemingen eventueel aangevuld met tactiele ter hoogte van specifieke plaatsen op het lichaam van de melkkoe die bekend staan wegens subcutane vetopstapeling (Edmonson et al., 1989; Roche et al., 2009 en 2013). De schaal die hiervoor gehanteerd wordt, is internationaal niet eenduidig. Zo zijn de meest gebruikte systemen voor het bepalen van de BCS in de Verenigde Staten en Ierland gebaseerd op een vijf-puntenschaal, terwijl dit in Australië en Nieuw-Zeeland respectievelijk een acht- en tien-puntenschaal is. Bovendien maken de systemen in de Verenigde Staten en Australië enkel gebruik van visuele waarneming, terwijl in Ierland en Nieuw-Zeeland ook gepalpeerd wordt om de hoeveelheid subcutaan opgeslagen vet te schatten. In een vergelijkende studie van Roche et al. (2004) werd echter geconcludeerd dat er een sterke correlatie bestaat tussen de verschillende methoden die internationaal gebruikt worden.

De subjectiviteit van deze methoden stelt echter een probleem. Meer bepaald blijkt dat scores uitgevoerd op basis van het visueel scoren te sterk variëren wanneer ze door verschillende personen bij één en dezelfde koe worden toegepast (Kristensen et al., 2006), terwijl ook de herhaalbaarheid van dergelijke scores vaak onvoldoende is (Pryce et al., 2014). Een eerste poging om tot een objectievere inschatting van de hoeveelheid opgeslagen subcutaan vet te komen, was het echografisch bepalen van de "backfat thickness" (BFT) (Schröder en Staufenbiel, 2006). Hierbij wordt een lineaire sonde van 5,0 – 7,5 MHz gebruikt. De positie van de sonde wordt bepaald door een denkbeeldige lijn te trekken tussen de tuber coxae en tuber ischiadicum. De sonde wordt vervolgens geplaatst op de overgang van de voorste twee derden naar het

achterste derde (ongeveer ter hoogte van de aanhechtingsplaats van de eerste staartwervel) (Figuur 1). Het rugvet wordt aldus afgelijnd door de huid en de fascia trunci profunda, die zich bovenop de musculus gluteus medius bevindt. De huid heeft een dikte van 5-6 mm, wat bijgevolg van de meting (vet en huid) afgetrokken moet worden. Een koe met een BFT van 6 mm bezit praktisch geen vet (Schröder en Staufenbiel, 2006). Klawuhn en Staufenbiel (1997) toonden aan dat een toenemende evolutie in BFT van 1 mm overeenkomt met 5 kg lichaamsvet. Tevens is bekend dat een verandering van BCS met 1 punt correspondeert met 50 kg lichaamsvet. Er werden verscheidene studies uitgevoerd om de correlatie tussen de hoeveelheid in het slachthuis gemeten karkasvet (in mm) en de BFT (in mm) te bepalen. In een studie van Staufenbiel en Schröder (2006) varieerden de correlaties tussen deze twee parameters tussen 0,72 en 0,92. De gemiddelde afwijking tussen de echografisch gemeten BFT en de gemeten hoeveelheid karkasvet varieerde tussen 1,6 tot 1,9 mm. De discrepantie werd groter wanneer het rugvet dikker werd. Er werd bovendien aangetoond dat magerder vee met behulp van echografie vaak overschat en vetter vee onderschat werd. De herhaalbaarheid van de echografische BFT-bepaling werd in deze review ook geanalyseerd. De correlatie tussen de opeenvolgende metingen was 0,975 met een gemiddeld verschil van 0,72 mm (Brethour, 1992). In een studie van Van Eetvelde et al. (2011) werd een hoge correlatie ($r=0,71$; $p<0,001$) gevonden tussen de BFT en de BCS voor wat betreft het bepalen van de hoeveelheid subcutaan vet. Domecq (1995) vergeleek de BCS met de echografische metingen van de hoeveelheid subcutaan vet opgeslagen ter hoogte van de lumbale regio, het bekken en de staartbasis. De BCS was evenwaardig aan het echografisch meten om de hoeveelheid subcutaan vet bij melkkoeien te bepalen (Domecq, 1995).

Momenteel wordt volop verder gezocht naar alternatieve, bij voorkeur geautomatiseerde systemen om conditiescores routinematig te bepalen, bijvoorbeeld door het ontwikkelen van specifieke beeldanalyse-systemen (Bewley et al., 2008; Halachmi et al., 2008; Bercovich et al., 2013; Halachmi et al., 2013). De keuze tussen de verschillende methoden blijft steeds een afweging tussen snelheid en toepasbaarheid onder praktijkomstandigheden, prijs en accuraatheid. Om een evenwicht in deze eisen te vinden, ontwikkelde het Zwitserse bedrijf Ingenera SA de 'Thunder Measure Vet Device' (TM-Vet Device). Dit toestel gekoppeld aan een applicatie past in het moderne, digitale tijdperk, waarin het gebruik van hard- en software voor het managen van steeds groter wordende melkveebedrijven een belangrijke rol speelt.

Het doel van de hier beschreven studie was om de overeenkomst tussen de TM-Vet Device en de visuele BCS-bepaling door een ervaren dierenarts te onderzoeken. Het was met name de bedoeling om na te gaan of de TM-Vet Device een waardig, herhaalbaar

en bovendien objectief alternatief is voor de visuele BCS-bepaling. Ook werd de overeenkomst tussen de TM-Vet Device en de bepaling van de BFT onderzocht. Daarnaast werd de herhaalbaarheid van de TM-Vet Device bepaald ten opzichte van deze van de andere methoden.

MATERIAAL EN METHODEN

Bedrijf en dieren

De data gebruikt in het hier beschreven onderzoek werden in november 2014 verzameld op het melkveebedrijf van de schoolhoeve Axelwalle in Oudenaarde. Dit bedrijf werd geselecteerd omwille van het hoge niveau van het management, de bereidwilligheid van de veehouder om aan het onderzoek mee te werken en het voorhanden zijn van een draadloze internetverbinding. Het bedrijf telde een vijftigtal hoogproductieve holstein-friesiankoeien. De koeien werden er tweemaal daags gemolken, om 6 uur en om 17 uur. Alle lacterende koeien kregen eenzelfde rantsoen. Er werden zestig dieren in het onderzoek opgenomen: 43 lacterende koeien, 7 droogstaande koeien en 10 hoogdrachtige vaarzen. De lacterende koeien bevonden zich in de melkveestal en werden er vastgezet in het voederhek. De droogstaande koeien en de vaarzen bevonden zich in een andere stal in ingestrooide boxen, en ook zij werden vastgezet in het voederhek. Volgens de melkcontrolegegevens van november 2014 bedroeg de gemiddelde 305-dagen productie 11.130 liter met 3,8 % vet en 3,5% eiwit, bij gemiddeld 154 dagen in lactatie. De lacterende en droge koeien hadden een gemiddelde leeftijd van drie jaar en tien maanden. Van de koeien waren er 21 dieren in eerste, 11 dieren in tweede en 18 dieren in derde lactatie of hoger. Het geselecteerde jongvee had een leeftijd tussen 20 en 23 maanden.

Onderzoeksprotocol

Alvorens het eigenlijke onderzoek werd opgestart, werd aan drie laatstejaarsstudenten diergeneeskunde (Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent) aangeleerd om de BCS via de visuele methode volgens Edmonson (Edmonson et al., 1989) te bepalen. Aan een vierde student werd door een ingenieur van Ingenera SA uitgelegd en gedemonstreerd hoe de TM-Vet Device te gebruiken. Er waren twee onderzoeksdagen voorzien, waarop zowel de lacterende koeien als de vaarzen en droogstaande koeien na de ochtendmelkbeurt vastgezet werden aan het voederhek. Vooraf werden lijsten opgemaakt met alle te scoren dieren, zodat fouten aangaande identificatie vermeden werden. Alle dieren werden individueel gescoord door de verschillende deelnemers en dit volledig onafhankelijk van elkaar. Na afloop van het scoren werden de resultaten onmiddellijk verzameld door de coördi-

dinator van het onderzoek, om ervoor te zorgen dat de twee scoremomenten volledig onafhankelijk van elkaar verliepen.

BCS volgens Edmonson

De techniek van visuele scoring werd toegepast door een dierenarts ervaren in het scoren van de BCS en drie studenten die er recentelijk in getraind waren, maar in het verleden nog niet intensief gescoord hadden. Elke persoon startte met het scoren op een verschillende plaats in de stal, waardoor er geen onderlinge communicatie mogelijk was. Na identificatie van het individuele dier werden de acht anatomische plaatsen apart gescoord volgens Edmonson et al. (1989) van 1 tot 5 met een interval van 0,25. Achteraf werd op basis van deze scores een gemiddelde BCS berekend per dier.

Ook de veehouder scoorde de koeien één maal, met name op de eerste onderzoeksdag. De veehouder scoorde niet op dezelfde manier als de drie studenten en de dierenarts, maar gaf de dieren op het zicht een uniforme score zoals hij dat gewoon was te doen op zijn bedrijf. Hierbij gebruikte hij wel dezelfde schaal: 1 (mager) tot 5 (vet), met tussenstappen van 0,25. Door hem werd dus geen aandacht geschonken aan het apart scoren van de acht anatomische punten. Deze manier van scoren wordt het meest gebruikt door melkveehouders, omdat deze sneller gaat dan het scoren volgens Edmonson et al. (1989).

Thunder Measure-Vet Device® (Ingenera SA)

De vierde student, opgeleid om met de TM-Vet Device te werken, stelde zich op in de voedergang en de rij vastgezette koeien werd systematisch afgelopen.

De software werd in de vorm van een applicatie geïnstalleerd op een smartphone voorzien van een camera en gekoppeld aan een apparaat met laser (Figuur 2). Een Excelbestand met de aanwezige dieren werd vooraf in de applicatie geïmporteerd, zodat tijdens het onderzoek de gewenste koe vlot uit een lijst kon geselecteerd worden.

Tijdens het scoren dient de gebruiker van het toestel zich aan de kop van het dier op te stellen. Wanneer het dier in een voederhek wordt vastgezet, kunnen de dorsale foto's genomen worden vanuit de voedergang. Na identificatie van het dier dient men één maal op de laserknop te drukken, waarna de laserstraal op de rug van het dier zichtbaar wordt. De overlangse laserstraal dient bij het nemen van een foto te worden gericht op de middellijn van het dier en de dwarse laserstraal moet halverwege de lendenen geplaatst worden (Figuur 3). Het toestel geeft tijdens het positioneren ook de hoek aan van de laser ten opzichte van de waterpas, zodat de foto zo nauwkeurig mogelijk horizontaal genomen wordt.

Na een tweede druk op dezelfde knop wordt de foto genomen, waarna die automatisch en per koe wordt opgeslagen en via een draadloze internetver-

binding doorgestuurd wordt naar de server van Ingenera SA. Het is van belang om drie foto's te nemen per dier, zodat de server de foto's kan uitselcteren die niet voldoen aan bepaalde voorwaarden. Op basis van de resterende foto's wordt een gemiddeld BCS per dier berekend, waarna deze resultaten terug doorgestuurd worden naar het toestel.

Backfat thickness (BFT)

Een tweede dierenarts bepaalde met behulp van echografie de BFT van de dieren. De sonde van de echograaf (Tringa®, Esaote, Nederland, 10-5 Mhz) werd ter hoogte van het laatste derde van de denkbeeldige lijn tussen de tuber coxae en tuber ischiadicum geplaatst zoals beschreven door Schröder en Staufenbiel (2006). Ook deze dierenarts positioneerde zich achter de vastgezette dieren, waardoor de benadering van de specifieke lokalisatie werd vergemakkelijkt. De gemeten waarde (mm) werd door een helper neergeschreven op het invulformulier.

Statistiek

Alle statistische analyses werden uitgevoerd met behulp van SAS Enterprise Guide 6 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). De normaliteit van de data werd beoordeeld aan de hand van de kolmogorov-smirnovtest ($P < 0,01$). De beschrijvende statistiek wordt weergegeven als gemiddelde \pm standaarddeviatie (SD). De Pearsons correlatiecoëfficiënten werden berekend om correlaties tussen methoden en/of observaties weer te geven. Aangezien er door de veehouder maar op één moment een score werd gegeven, werd de correlatie tussen de veehouder en de studenten/dierenarts/BFT slechts bij zestig dieren berekend.

Daarnaast werd van elke methode de herhaalbaarheid berekend en werd de overeenkomst tussen de BCS en de TM-Vet Device beoordeeld.

De herhaalbaarheid van iedere methode werd bepaald aan de hand van PROC VARCOMP, volgens het volgende gemengde model: $Y_{ijk} = \mu + \text{observatie}_i + \text{dier}_j + \varepsilon_{ijk}$ (Caroli, 1998).

waarin:

Y_{ijk} : de te onderzoeken parameter (BCS of BFT);

μ : het gemiddelde;

observatie $_i$: "fixed effect" van de i -ste observatie;

dier $_j$: "random effect" van het j -ste dier;

ε_{ijk} : de "residual error" (resteffect).

Vervolgens werd de herhaalbaarheid (R) van de methode op basis van het gemengde model berekend:

$$R = \frac{\sigma^2 \text{dier}_j}{\sigma^2 \text{dier}_j + \sigma^2 \text{error}_{ijkl}}$$

De graad van overeenkomst tussen BCS en TM-Vet Device werd beoordeeld aan de hand van de bland-altmanplots en de concordantie correlatiecoëfficiënt (CCC). De benadering van Bland en Altman

om de grenzen van overeenkomst uit te drukken, is veruit de meest populaire methode om de overeenkomst tussen twee meettoestellen of meetmethoden te onderzoeken (Hamilton en Stamey, 2007). Volgens deze benadering kan een nieuwe methode slechts aanvaard worden wanneer deze binnen een acceptabele range (de zogenaamde “limits of agreement”) van een reeds gevalideerde techniek valt (Bland en Altman, 1986). De “limits of agreement” worden hierbij voorgesteld als het verschil tussen de twee metingen $\pm 1,96$ SD (95% limits of agreement). Hoe smaller de 95%-grens is, hoe meer de twee methoden overeenkomstig zijn (Bland en Altman, 1986).

Voor de analyse van de CCC werd de MACRO *rm_ccc* gebruikt (Carrasco et al., 2013). Deze MACRO berekent Lins concordantie-correlatiecoëfficiënt (CCC) voor twee sets van resultaten. De CCC kan gebruikt worden om een nieuwe methode (of instrument) te vergelijken met de gouden standaard en werd in 1989 door Lin geïntroduceerd. De resultaten van de nieuwe methode worden geplotted ten opzichte van die van de standaardmethode (Lin, 1992), wat bij perfecte overeenkomst een lijn met een hoek van 45° oplevert (de concordantielij). Vervolgens wordt de locatie (afstand en helling) van de observaties ten opzichte van de concordantielij berekend en dit alles wordt weergegeven als een getal dat zowel de accuraatheid als de correlatie omvat. De berekende uitkomst valt binnen een schaal van -1 (perfecte niet-overeenkomst, 0 (geen overeenkomst) en 1 (perfecte overeenkomst).

RESULTATEN

Descriptieve resultaten

In Tabel 1 worden het gemiddelde en de SD weer-

gegeven per observatiemethode. Hierbij wordt een onderscheid gemaakt tussen de observaties van de eerste onderzoeksdag en de tweede onderzoeksdag. Daarnaast wordt het gemiddelde van beide onderzoeksdagen weergegeven.

Tijdens de twee onderzoeksdagen werden in totaal 360 foto's genomen. Van deze 360 werden in totaal tien foto's door het systeem verworpen omdat de hoek die de laserarm ten opzichte van de vloerpaas maakte, te groot werd om een betrouwbare BCS weer te geven. Van de 180 foto's genomen tijdens de eerste onderzoeksdag werden er zes foto's uitgeselecteerd, terwijl er vier van de 180 foto's van de tweede onderzoeksdag uitgeselecteerd werden. Er werd nooit meer dan één foto per onderzoeksdag per dier uitgeselecteerd, waardoor er ook van de dieren met uitgeselecteerde foto's steeds twee foto's overbleven om een gemiddelde BCS te berekenen. Eens gefixeerd in het voederhek, konden de dieren vlot met de TM Vet Device gescoord worden. Per dier was ongeveer één minuut nodig voor het positioneren van de laser en het maken van drie achtereenvolgende foto's.

Correlaties

Bij elke observatie met de TM-Device werden achtereenvolgens drie foto's genomen, waaraan afzonderlijk een score werd toegekend. Het toestel geeft daarna een BCS weer die berekend is door het gemiddelde van deze drie scores te nemen. De correlaties tussen de drie opeenvolgende foto's per observatie worden in Tabel 2 weergegeven. Wanneer een foto werd uitgeselecteerd, werden slechts twee foto's weerhouden, waardoor het aantal foto's bij foto 3 slechts 110 was in plaats van 120.

In Tabel 3 worden de correlaties tussen de resultaten van de verschillende methoden (N=120) weergegeven.

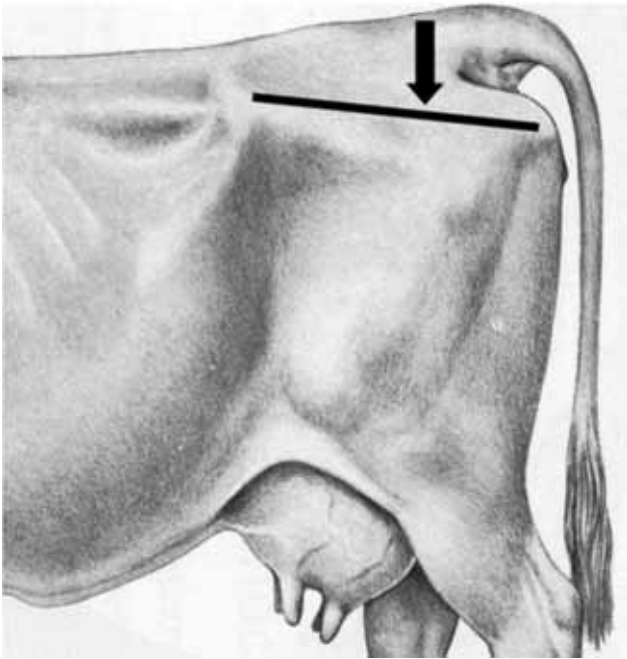
Tabel 1. Descriptieve resultaten.

Method	Observatie 1	Observatie 2	Gemiddeld
TM-Vet Device	3,1 \pm 0,44 (n=174)	3,2 \pm 0,44 (n=176)	3,1 \pm 0,44 (n=360)
BCS			
Ervaren dierenarts	3,0 \pm 0,44 (n=60)	3,0 \pm 0,44 (n=60)	3,0 \pm 0,44 (n=120)
Student 1	3,6 \pm 0,35 (n=60)	3,0 \pm 0,32 (n=60)	3,3 \pm 0,44 (n=120)
Student 2	3,2 \pm 0,41 (n=60)	3,2 \pm 0,39 (n=60)	3,2 \pm 0,40 (n=120)
Student 3	3,0 \pm 0,46 (n=60)	2,8 \pm 0,43 (n=60)	2,9 \pm 0,46 (n=120)
Veehouder	3,1 \pm 0,49 (n=60)		
BFT (mm)	12,3 \pm 4,75 (n=60)	12,2 \pm 4,89 (n=60)	12,2 \pm 4,80 (n=120)

Tabel 2. Correlatie tussen de drie verschillende foto's per dier.

	Foto 2 (N=120)	Foto 3 (N=110)
Foto 1 (N=120)	0,96***	0,96***
Foto 2 (N=120)		0,97***

***p<0.001



Figuur 1. Lokalisatie van de sonde bij de BFT-bepaling. (Bron: Schröder en Staufenbiel, 2006).

Uit de tabel kan afgeleid worden dat de TM-Device een lage correlatie ($r=0,38$; $P<0,001$) heeft met de BFT. De correlatie van de TM-Device met de gemiddelde BCS gescoord door de ervaren dierenarts is daarentegen $0,82$ ($P<0,001$). De correlatie tussen de TM-Device en de gemiddelde BCS gescoord door de onervaren studenten varieert van $0,45$ tot $0,74$ ($P<0,001$). De correlatie tussen de gemiddelde BCS gescoord door de ervaren dierenarts en de studenten varieert tussen $0,56$ en $0,87$ ($P<0,001$).

De correlatie tussen de BFT en de BCS gescoord door de ervaren dierenarts is $0,64$ ($P<0,001$). Wanneer de tabel van Edmonson et al. (1989) nader bekeken wordt, ziet men specifiek bij het zesde punt "between pins and hooks" dat exact dezelfde regio beoordeeld

Tabel 3. Correlaties tussen de verschillende methoden.

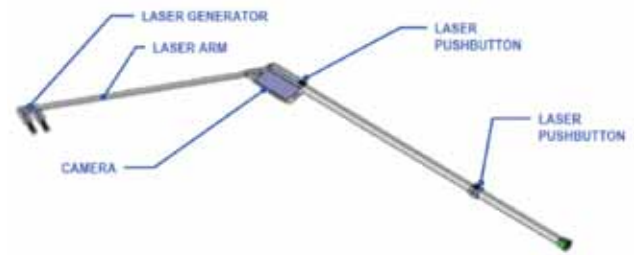
	TM-Vet Device	Ervaren dierenarts	Student 1	Student 2	Student 3	Veehouder
BFT	0,38***	0,64***	0,30**	0,55***	0,49***	0,71***
TM-Vet Device		0,82***	0,45***	0,74***	0,66***	0,60***
Ervaren dierenarts			0,56***	0,87***	0,83***	0,80***
Student 1				0,58***	0,72***	0,57***
Student 2					0,81***	0,81***
Student 3						0,71***

** $P<0,01$ *** $P<0,001$

Tabel 4. Correlatie tussen BFT en "between pins and hooks".

	Dierenarts	Student 1	Student 2	Student 3
Vetdiktemeting	0,51***	0,02	0,44***	0,30***

*** $P<0,001$



Figuur 2. TM-Vet Device (Bron: Ingenera SA, Zwitserland).

wordt als deze gebruikt voor de echografische rugvetdiktemeting. Daarom werd de correlatie tussen de echografische vetdiktemeting en de visuele score van deze specifieke anatomische lokalisatie apart berekend (Tabel 4).

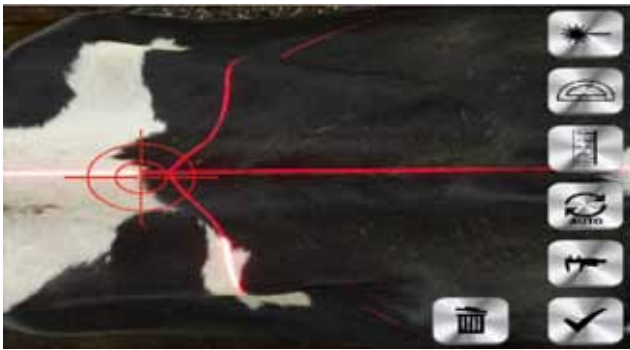
Herhaalbaarheid van de verschillende methoden

Voor elke methode/observator werden de observaties van beide onderzoeksdagen tegen elkaar uitgezet om de herhaalbaarheid van de metingen weer te geven. Daarnaast werd het verschil tussen de observaties berekend en uitgezet ten opzichte van het gemiddelde van beide observaties (bland-altmanplot). Het gemiddelde verschil wordt weergegeven als gemiddelde \pm SD (Tabel 5).

Overeenkomst tussen de verschillende meetmethoden

"Enhanced bland-altmanplot"

In de "enhanced bland-altmanplot" werd voor iedere meting het verschil in conditiescore (TM-Vet Device – BCS ervaren dierenarts) of de bias (y-as)



Figuur 3. Positie van de laserstraal (Bron: Ingenera SA, Zwitserland).

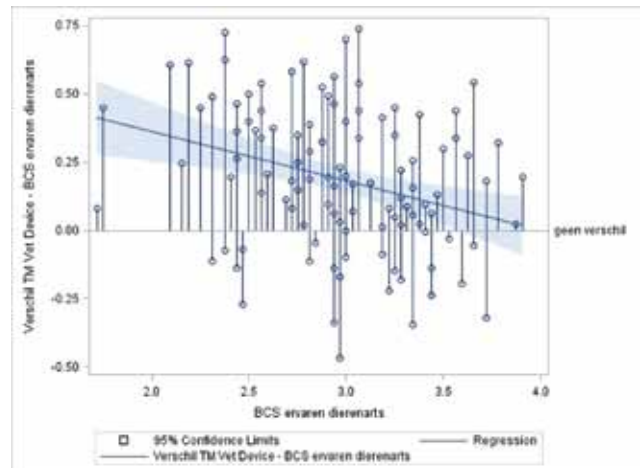
geplot ten opzichte van de standaard meting in de X-as (de BCS gescoord door de ervaren dierenarts) (Figuur 4). De nul-biaslijn snijdt de 95% betrouwbaarheidsband. Dit toont aan dat er een significante regressie (in dalende lijn) aanwezig is, waardoor een heterogene bias vastgesteld kan worden.

Concordantie-correlatiecoëfficiënt (CCC)

De schatting van de CCC toont een hoge graad van overeenkomst aan (0,831; 95% CI: 0,732-0,895) tussen de BCS bepaald door de ervaren dierenarts en bepaald door de TM-Vet Device. Er kan een systematisch verschil tussen de BCS-bepaling van de ervaren dierenarts en de BCS-bepaling via TM-Vet Device gezien worden. De grootste reden van het verschil is, zoals blijkt uit de bland-altmananalyse, de koe zelf (0,158) en de combinatie koe-methode (0,019), terwijl het systematisch verschil tussen de methoden slechts op 0,017 geschat wordt.

DISCUSSIE

In het hier beschreven onderzoek werd nagegaan in hoeverre de TM-Vet Device kan ingezet worden om op een geautomatiseerde, objectieve en herhaalbare manier de hoeveelheid subcutaan opgeslagen vet bij melkkoeien te schatten. Hiervoor werd het toestel



Figuur 4. Enhanced bland-altmanplot: het verschil in conditiescore (TM-Vet Device - BCS ervaren dierenarts) wordt geplot ten opzichte van de standaard meting (BCS ervaren dierenarts).

door een onervaren persoon gebruikt om kort na elkaar zestig dieren (zowel hoogdrachtige pinken als koeien op verschillende momenten in de lactatiecyclus) met een variabele conditie te scoren. Daartoe werden de resultaten bekomen met het toestel, vergeleken met de resultaten bekomen via visuele conditiescorebepaling door een ervaren dierenarts en enkele onervaren studenten diergeneeskunde. Bovendien werd deze nieuwe methodiek vergeleken met de echografisch gemeten BFT.

Uit de resultaten blijkt dat dit innovatief hulpmiddel om de hoeveelheid opgeslagen subcutaan vet bij melkkoeien te meten, snel en eenvoudig is in gebruik, op voorwaarde dat de dieren goed gefixeerd kunnen worden. Van de 360 foto's die genomen werden met het apparaat, werden er slechts tien uitgeselecteerd omwille van een foute positionering. Bovendien werd aangetoond dat het weglaten van één foto de resultaten slechts heel beperkt beïnvloedt. De gelukke foto's worden gebruikt om op basis van de contouren van het dier, zoals weergegeven op de foto, de conditie van de dieren te schatten. Hiertoe worden de foto's vergeleken met de standaarden die zich in de data-

Tabel 5. Herhaalbaarheid van de verschillende methoden/observatoren.

Methodie	Verskil tussen 2 observaties (gem ±SD)	Observaties binnen interval gem ±1,96SD	Herhaalbaarheid (%)
TM-Vet Device	0,0±0,19	91,7	91
BCS			
Ervaren dierenarts	0,0±0,14	95	93
Student 1	-0,61±0,31	96,7	66
Student 2	0,0±0,25	95	80
Student 3	-0,2±0,27	95	81
BFT (mm)	0,1±1,28	93,3	96

bank van de software bevinden. De algoritmen die hiervoor worden gebruikt, werden door het bedrijf echter niet vrijgegeven. Het is algemeen bekend dat het schatten van de BCS op basis van beeldanalyse soms bemoeilijkt wordt door het typische kleurpatroon in de aftekeningen van het dier (Bewley et al., 2008; Leroy, 2005).

De BCS bepaald met behulp van de TM-Vet Device vertoont een sterke overeenkomst met die bepaald door een ervaren dierenarts, zelfs wanneer een onervaren persoon het apparaat hanteert. Daarnaast hebben beide methoden ook een vergelijkbare en hoge herhaalbaarheid. Conditiecores op basis van de visuele methode en uitgevoerd door studenten die hiermee geen enkele ervaring hadden, bleken echter een veel lagere correlatie met de gouden standaard te hebben en bleken bovendien een beduidend lagere herhaalbaarheid te hebben. Dit laatste bevestigt de kritiek die eerder door Kristensen et al. (2006) en door Bewley et al. (2008) werd aangehaald als een belangrijke reden om op zoek te gaan naar meer geautomatiseerde methoden die tevens een hogere betrouwbaarheid en herhaalbaarheid hebben. Uit de bekomen resultaten van de voorliggende studie kan bovendien geconcludeerd worden dat personen die helemaal geen ervaring hebben met het scoren van de lichaamsconditie bij melkkoaien, dit blijkbaar op een betrouwbaardere manier kunnen doen aan de hand van de TM-Vet Device dan aan de hand van de visuele methode zoals voorgesteld door Edmonson et al. (1989) die hen op korte termijn wordt aangeleerd. De hogere overeenkomst tussen de veehouder en de ervaren dierenarts zet deze stelling kracht bij. Ervaring is blijkbaar van doorslaggevend belang voor het herhaalbaar uitvoeren van een BCS.

Uit de bekomen resultaten blijkt wel dat er een zekere afwijking wordt waargenomen wanneer de BCS-bepaling van de TM-Vet Device vergeleken wordt met die van een ervaren dierenarts. Bij magerdere dieren wordt een overschatting van de BCS waargenomen, maar deze neemt af naarmate de conditie toeneemt. Bij vettere dieren (met een hogere BCS gegeven door de ervaren dierenarts), wordt dus door het apparaat wel een BCS weergegeven die deze van de dierenarts benadert. Aangezien vooral dieren met een hogere BCS (>3,5) kans hebben op latere gezondheidsproblemen (Morrow, 1976; De Koster en Opsomer, 2012), zijn dit de dieren waarbij de bepaling van de conditie het belangrijkste is. Er kan dus gesteld worden dat de applicatie een betrouwbare tool is om risicodieren op te sporen. Doordat er in het hier beschreven onderzoek geen dieren waren met een BCS van 4 of hoger, kan er echter geen uitspraak worden gedaan over het scoren van dergelijk vervette dieren.

De BFT was één van de eerste pogingen om de methodiek ter bepaling van de hoeveelheid opgeslagen subcutaan vet te objectiveren. Via deze methode trachtte men door het echografisch meten van de hoeveelheid subcutaan vet opgeslagen ter hoogte van het bekkengebied, een beeld te krijgen van de totale hoeveelheid vet opgeslagen in het lichaam van de

koe. Het onderzoek werd op punt gezet door Staufenbiel (1993) die eerder door middel van een punctiemethode had aangetoond dat de hoeveelheid vet die op die specifieke plaats is opgeslagen, een goede weergave is van de totale hoeveelheid opgeslagen vet (Staufenbiel, 1993). Bij de BFT wordt gebruik gemaakt van een B-mode echografietoestel met een lineaire sonde van 5 tot 7,5 MHz. Er wordt gemeten op het caudale einde (ongeveer ter hoogte van het caudale vierde) op de lijn die de tuber ischiadicum verbindt met de tuber coxae. Wanneer daar de sonde van het echografietoestel wordt geplaatst, kan de fascia profunda boven de gluteusmusculatuur duidelijk worden waargenomen. Van de ruimte die tussen deze fascia profunda en de opperste dorsale zijde van het in beeld gebrachte weefsel gemeten wordt, wordt 5 mm afgetrokken om de dikte van de huid in rekening te brengen, terwijl de rest als vetopslag wordt aanzien (Schröder en Staufenbiel, 2006). Alhoewel er een aantal zaken zijn die men in vraag kan stellen qua accuraatheid van deze meetmethode (zwakke standaardisatie van de plaats waar precies gemeten moet worden, de dikte van de huid, de druk die men uitoefent bij het meten), kwam zowel in eerder als in het hier beschreven onderzoek naar voor dat deze methode een hoge herhaalbaarheid heeft.

Er dient opgemerkt te worden dat de bepaling van de BCS zich beperkt tot het inschatten van de hoeveelheid subcutaan opgeslagen vet. Eerder werd door de auteurs van de huidige studie aangetoond dat de hoeveelheid subcutaan opgeslagen vet niet altijd gecorreleerd is aan de hoeveelheid vet opgeslagen in het abdomen (Van Eetvelde et al., 2011). Met andere woorden, koeien die een normale BCS hebben, kunnen wel degelijk een te grote hoeveelheid vet hebben opgeslagen in het abdomen. Aangezien bekend is dat 'abdominaal vervetten' nog gevaarlijker is dan 'subcutaan vervetten' (De Koster en Opsomer, 2012), is er momenteel ook onderzoek aan de gang waarbij men op een accurate manier de hoeveelheid abdominaal opgeslagen vet tracht te bepalen (Desmet, 2013).

Wanneer er in het managementprogramma van een hoogproductieve melkveestapel gekozen moet worden tussen het aanleren van de BCS-bepaling volgens Edmonson et al. (1989) of het gebruik van de TM-Vet Device, kan geconcludeerd worden dat het gebruik van het toestel de voorkeur verdient door de hogere betrouwbaarheid, inclusief herhaalbaarheid, van de bekomen resultaten. Ook de eenvoud in gebruik en de benadering van de dieren vanuit de voeding zorgen ervoor dat het toestel zijn plaats zou kunnen krijgen in het managen van een melkveestapel. Wanneer het in deze studie uitgeteste toestel zou kunnen bevestigd worden op een vast systeem zoals bijvoorbeeld in een melkrobot, zou dit mogelijkheden bieden om de BCS automatisch en op zeer regelmatige tijdstippen uit te voeren, wat zeker een meerwaarde zou betekenen bij het nutritioneel managen van een modern melkveebedrijf.

REFERENTIES

- Bewley J. M., Peacock A., Lewis O., Boyce R., Roberts D., Coffey M., Schutz M. (2008). Potential for estimation of body condition scores in dairy cattle from digital images. *Journal of Dairy Science* 91, 3439-3453.
- Bercovich A., Edan Y., Alchanatis V., Moallem U., Parmet Y., Honig H., Maltz E., Antler A., Halachmi I. (2013). Development of an automatic cow body condition scoring using body shape signature and Fourier descriptors. *Journal of Dairy Science* 96, 8047-8059.
- Bines A. J., Hart I. C. (1982). Metabolic limits to milk production especially roles of growth hormone and insulin. *Journal of Dairy Science* 65, 1375-1389.
- Bland J.M., Altman D.G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1, 307-310.
- Bossaert P. (2010). The role of insulin in the energy conflict between milk production and ovarian activity during the transition period of high-yielding dairy cows. *Doctoraathesis Faculteit Diergeneeskunde Gent*, 1-258.
- Brethour J. R. (1992). The repeatability and accuracy of ultrasound in measuring backfat of cattle. *Journal Animal Science* 70, 1039-1044.
- Caroli A. (1998). Use of the sas varcomp procedure to estimate analytical repeatability. In: *SAS European Users Group International Proceedings/SEUGI 1998*.
- Carrasco J.L., Phillips B.R., Puig-Martinez J., King T.S., Chinchilli V.M. (2013). Estimation of the concordance correlation coefficient for repeated measures using SAS and R. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 109, 293-304.
- De Koster J., Opsomer G. (2012). Are modern dairy cows suffering from modern diseases? *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 81, 71-80.
- De Koster J., Opsomer G. (2013). Insulin resistance in dairy cows. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 29, 299-322.
- Desmet K. (2013). Schatting van de hoeveelheid lichaamsvet bij melkvee met behulp van bio-elektrische impedantie analyse. Onderzoek in het kader van de Masterproef, Faculteit Diergeneeskunde (UGent), pp 55.
- Domecq J. J. (1995). Validation of body condition scores with ultrasound measurements of subcutaneous fat of dairy cows. *Journal of Dairy Science* 78, 2308-2313.
- Edmonson A., Lean I., Weaver L., Farver T., Webster G. (1989). A body condition scoring chart for Holstein dairy cows. *Journal of Dairy Science*, 72, 68-78.
- Halachmi I., Klopčič M., Polak P., Roberts D.J., Bewley J.M. (2013). Automatic assessment of dairy cattle body condition score using thermal imaging. *Computers and Electronics in Agriculture* 99, 35-40.
- Halachmi I., Polak P., Roberts D. J., Klopčič M. (2008). Cow body shape and automation of condition scoring. *Journal of Dairy Sciences* 91, 4444-4451.
- Hamilton C., Stamey J. (2007). Using Bland-Altman to assess agreement between two medical devices. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 21, 331-333.
- Klawuhn D., Staufienbiel R. (1997). Aussagekraft der Rückenfettdicke zum Körperfettgehalt beim Rind. *Tierärztliche Praxis* 25, 133-138.
- Kristensen E., Dueholm L., Vink D., Andersen J.E., Jakobsen E.B., Illum-Nielsen S., Petersen F.A., Enevoldsen C. (2006). Within and across person uniformity of body condition scoring in Danish Holstein cattle. *Journal of Dairy Science* 89, 3721-3728.
- Leroy T. J. (2005). Automatic determination of body condition score of cows based on 2D images. In: *Precision Livestock Farming*. (Wageningen Academic Publishers), 251-255.
- Lin L. (1989). A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics* 45, 255-268.
- Lin L. (1992). Assay validation using the concordance correlation coefficient. *Biometrics* 48, 599-604.
- Morrow D.A. (1976). Fat cow syndrome. *Journal of Dairy Science* 59, 1625-1629.
- Pryce J.E., Wales W.J., de Haas Y., Veerkamp R.F., Hayes B.J. (2014). Genomic selection for feed efficiency in dairy cattle. *Animal* 8, 1-10.
- Roche J.R., Dillon P.G., Stockdale C.R., Baumgard L.H., VanBalle M.J. (2004). Relationships among international body condition scoring systems. *Journal of Dairy Science* 87, 3076-3079.
- Roche J.R., Friggens N.C., Kay J.K., Fisher M.W., Stafford K.J., Berry D.P. (2009). Body condition score and its association with dairy cow productivity, health, and welfare. *Journal of Dairy Science* 92, 5769-5801.
- Roche J.R., Kay J.K., Friggens N.C., Loores J., Berry D.P. (2013). Assessing and managing body condition score for the prevention of metabolic disease in dairy cows. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 29, 323-336.
- Schröder U., Staufienbiel R. (2006). Invited review: methods to determine body fat reserves in the dairy cow with special regard to ultrasonographic measurement of backfat thickness. *Journal of Dairy Science* 89, 1-14.
- Staufienbiel R. (1993). Energie- und Fettstoffwechsel des Rindes unter besonderer Berücksichtigung der Messung der Rückenfettdicke und der Untersuchung von Fettgewebe. *Habilitationsschrift Freie Universität Berlin*, pp. 468.
- Tammenga S., Luteijn P.A., Meijer R.G.M. (1997). Changes in composition and energy content of liveweight loss in dairy cows with time after parturition. *Livestock Production Science* 52, 31-38.
- Van Eetvelde M., De Smet S., Opsomer G. (2011). Het inschatten van energiereserves onder de vorm van vet bij hoogproductieve melkkoeien. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 80, 31-37.

Peritoneopericardiale hernia diafragmatica met eenmalige pericardiale effusie bij een beagle

Peritoneopericardial diaphragmatic hernia with one-time pericardial effusion in a Beagle

¹S. Van der Meeren, ¹V. Bavegems, ¹A. Willems, ²E. Van der Vekens, ¹H. de Rooster

¹Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren

²Vakgroep Medische Beeldvorming van de Huisdieren en Orthopedie van de Kleine Huisdieren
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

Hilde.Derooster@UGent.be

SAMENVATTING

Een mannelijke, gecastreerde beagle werd op vierjarige leeftijd aangeboden omwille van ascites, tachypnee, partiële anorexie en lethargie. Via radiografie, echocardiografie en computertomografie werd de hond gediagnosticeerd met pericardiale effusie en een peritoneopericardiale hernia diafragmatica, waarbij vermoedelijk enkel omentum was gehernieerd in het hartzakje. Een abdominocentese en pericardiocentese werden uitgevoerd. De peritoneopericardiale hernia diafragmatica werd niet chirurgisch gecorrigeerd, aangezien er na een eenmalige pericardiocentese geen nieuwe pericardiale effusie ontstond en de patiënt het klinisch goed stelde. Tijdens het controlebezoek, een half jaar na de pericardiocentese, was de patiënt actief en speels en was er nog steeds geen sprake van recidiverende pericardiale effusie.

ABSTRACT

A male, four-year-old, castrated Beagle was presented with ascites, tachypnea, partial anorexia and lethargy. Through radiography, echocardiography and computed tomography, the diagnosis of pericardial effusion and a peritoneopericardial diaphragmatic hernia was made, where probably only omentum was herniated into the pericardium. Abdominocentesis and pericardiocentesis were performed. The peritoneopericardial diaphragmatic hernia was treated conservatively because, after one pericardiocentesis, no new pericardial effusion developed and the patient did well. At a control visit six months later, the patient was active, playful and without recurrence of pericardial effusion.

INLEIDING

Peritoneopericardiale hernia diafragmatica (PPHD) is de meest voorkomende congenitale pericardiale malformatie bij hond en kat (Kittleson en Kienle, 1998; Sisson en Thomas, 1999; Tobias, 2005). Door een fout in de embryonale ontwikkeling van het diafragma en het pericard bestaat er een verbinding tussen het pericard en de buikholte (Evans en Biery, 1980; Banz en Gottfried, 2010). Hierdoor kunnen abdominale organen herniëren in het hartzakje. De meeste patiënten zijn asymptomatisch. Wanneer er toch symptomen aanwezig zijn, zijn deze vaak van gastro-intestinale of cardio-respiratoire oorsprong. (Evans en Biery, 1980; Schulman et al., 1985; Hay et al., 1989; Kittleson en Kienle, 1998; Reimer et al., 2004; Statz et al., 2007; Schmiedt et al., 2009; Banz

en Gottfried, 2010; Guisado et al., 2011; Burns et al., 2013). De patiënten hebben vaak ook algemene symptomen, zoals zwakte, depressie, koorts, bleke mucosae en inspanningsintolerantie (Schulman et al., 1985; Hay et al., 1989; Reimer et al., 2004; Statz et al., 2007; Schmiedt et al., 2009; Banz en Gottfried, 2010). De diagnose wordt gesteld aan de hand van echocardiografie, radiografie met of zonder contraststudie en computertomografie (CT) (Bolton et al., 1969; Evans en Biery, 1980; Schulman et al., 1985; Hay et al., 1989; Statz et al., 2007; Schmiedt et al., 2009; Banz en Gottfried, 2010; Guisado et al., 2011; Burns et al., 2013). Bij volwassen honden en katten zonder klinische symptomen kan er operatief of conservatief behandeld worden. Patiënten met klinische symptomen hebben echter een operatieve correctie (herniorrafie) nodig (Tobias, 2005; Fossum, 2007b).

Jonge dieren, met of zonder symptomen, worden bij voorkeur altijd operatief behandeld (Tobias, 2005). De prognose na herniorrafie is uitstekend als de patiënt de peri-operatieve periode overleeft (Reimer et al., 2004; Fossum, 2007b).

Bij PPHD treedt er in zeldzame gevallen pericardiale effusie op. Het pericard is het zakje dat zich rond het hart bevindt. In het hartzakje is er altijd een kleine hoeveelheid vloeistof aanwezig. Bij gezonde dieren is het volume ongeveer 0,25 ml/kg (Sisson en Thomas, 1999). Een pericardovervulling ontstaat wanneer de pericardiale ruimte gevuld wordt met een grote hoeveelheid vloeistof (> 0,25 ml/kg), met neoplastische massa's of met abdominale organen (Kittleson en Kienle, 1998; Sisson en Thomas, 1999; Tobias, 2005). Bij het acuut ontstaan kunnen er acute hypotensie, cardiogene shock, lethargie, dyspnee, collaps en plotse dood optreden (Kittleson en Kienle, 1998; Sisson en Thomas, 1999). Bij het chronisch ontstaan zijn de typische symptomen gedempte hartgeluiden, zwakke pols, bleke mucosae, een positieve undulatieproef door ascites en systemische distensie van de venen (Sisson en Thomas, 1999; Tobias, 2005). De chronische stijging van de intrapericardiale druk leidt tot congestief rechterhartfalen met ascites en pleurale effusie als gevolg (Kittleson en Kienle, 1998; Sisson en Thomas, 1999). Echocardiografie is de veiligste, de meest praktische en de meest kosteneffectieve diagnostische methode om een pericardovervulling te detecteren (Sisson en Thomas, 1999). Andere diagnostische technieken zijn radiografie, electrocardiografie en pericardiocentese (Bolton et al., 1969; Schulman et al., 1985; Kittleson en Kienle, 1998; Sisson en Thomas, 1999; Tobias, 2005; Schmiedt et al., 2009; Vlerick et al., 2013). Een patiënt met een pericardiale effusie moet eerst gestabiliseerd worden door een pericardiocentese (Franks, 2004; Fossum, 2007a). Dit is echter maar een kortetermijnoplossing. Een behandeling bestaat uit een subtotale of totale pericardiectomie. Deze is palliatief voor neoplastische processen en curatief voor idiopathische pericardiale effusie (Fossum, 2007a).

In dit artikel wordt een geval van PPHD met eenmalige pericardiale effusie beschreven bij een jongvolwassen hond.

CASUÏSTIEK

Een mannelijke, gecastreerde beagle van vier jaar oud werd aangeboden op de Dienst Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde (UGent), wegens lethargie, opgezwollen buik, tachypnee bij het neerliggen, partiële anorexie en polydipsie. De hond werd oorspronkelijk gefokt als laboratoriumhond, maar werd op jeugdige leeftijd afgestaan ter adoptie omdat hij cryptorch was. De hond vertoonde bij presentatie al gedurende zes dagen partiële anorexie, de andere klachten waren reeds drie dagen aanwezig. De zwelling van de buik

nam progressief toe. De eigen dierenarts stelde bleke mucosae vast en een undulatieproef was positief. Er werd een abdominale echografie uitgevoerd waarop de aanwezigheid van ascites werd bevestigd. Via abdominocentese werd 1,3 l serohemorragisch vocht geëvacueerd uit de buik. Vitamine K1 (Konaktion®, Roche, België; 5 mg/kg) en enrofloxacin (Baytril®, Bayer, België; 2,5% injectievloeistof 5 mg/kg) werden toegediend. Hoewel de hond zich na de punctie zichtbaar beter voelde, persisteerde de lethargie. Een dag na de punctie begon de buik terug op te zwellen. De hond werd doorgestuurd voor verder onderzoek en behandeling.

Op het algemeen lichamelijk onderzoek werden de volgende afwijkingen vastgesteld: lethargie, een vertraagde capillaire vullingstijd (CVT) (= 2 seconden, normaal < 2 seconden), lichtroze mucosae, een matige polskwaliteit, sterk gedempte linkerhartauscultatie, licht gedempte rechterhartauscultatie, niet-pijnlijke, positieve undulatieproef, deformatie van het caudale sternum en een kleine umbilicale hernia.

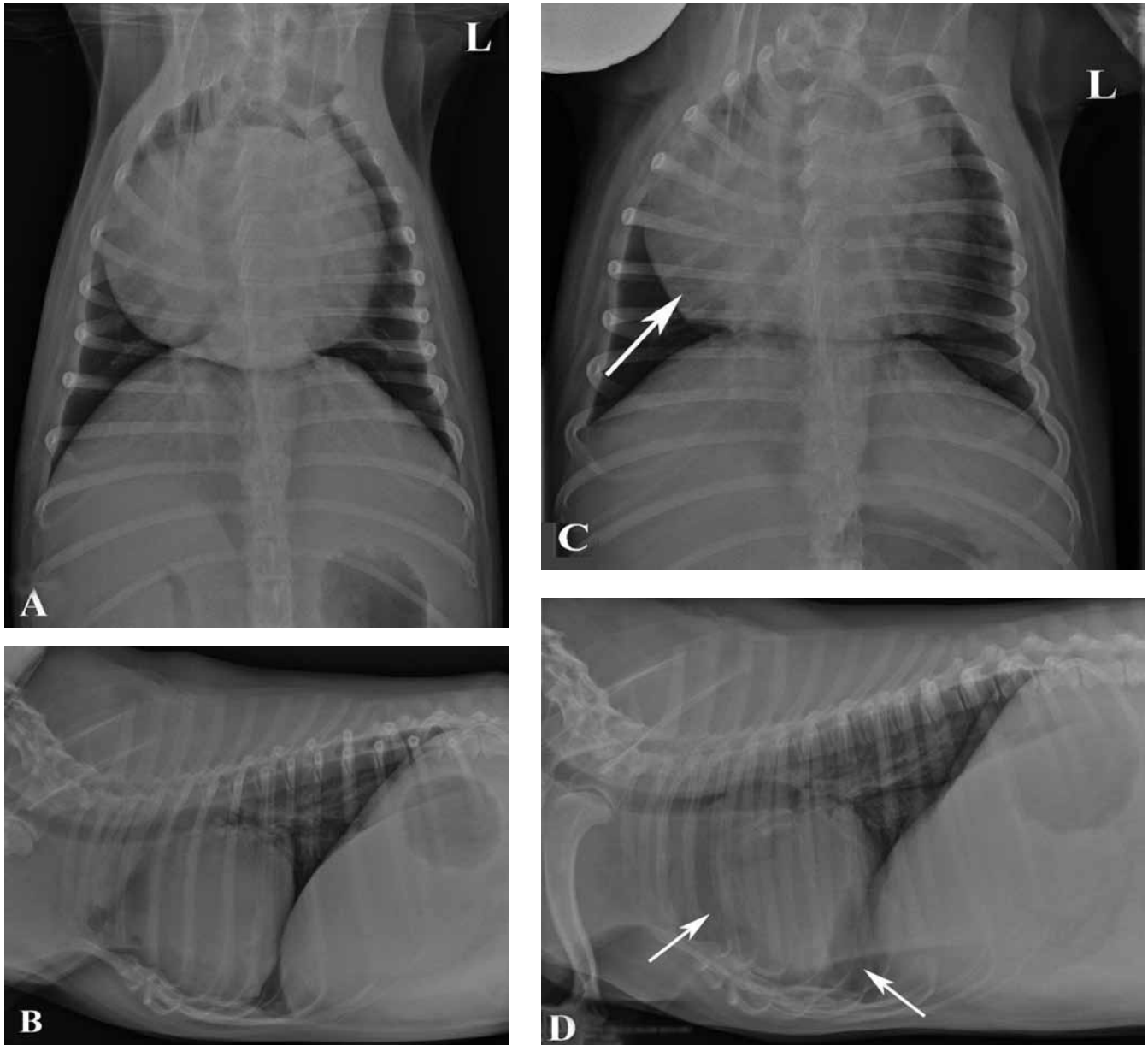
De hond werd gehospitaliseerd in afwachting van verdere diagnostiek. Het "packed cell volume" werd manueel bepaald en bedroeg 53%. Op het biochemisch bloedonderzoek werden hypoproteïnemie (38 g/l, ref. 52-82 g/l) en hypoalbuminemie (18 g/l, ref. 23-40 g/l) vastgesteld. De protrombinetijd was vertraagd (20 seconden, ref. 11-17 seconden), maar de geactiveerde partiële tromboplastinetijd was normaal (86 seconden, ref. 72-102 seconden). Laterale en ventrodorsale radiografieën van de thorax werden uitgevoerd (Figuur 1 A en B). Het sternum was opvallend kort, met een dorsale deviatie van de caudale sternbrae en het xifoid. De hartschaduw was sterk vergroot en had een ronde vorm. Het caudale deel van de trachea werd naar dorsaal verplaatst. Deze radiografische tekenen waren indicatief voor pericardiale effusie. Via echocardiografie was er een grote hoeveelheid pericardiale effusie te zien als een hypoëchogene band rondom het hart (Figuur 2 A). Er werd tevens een hyperechogene massa gedetecteerd in het pericard. De pericardiale effusie werd via pericardiocentese verwijderd. Onmiddellijk daarna was de polsslag beter, waren de mucosae roze en was de capillaire vullingstijd (CVT) minder dan 2 seconden. Op de echocardiografiebeelden was de hypoëchogene band niet meer zichtbaar, maar de hyperechogene massa was nog altijd aanwezig (Figuur 2 B). De massa lag tegen het linkerventrikel. De wanddikte van het linkerventrikel en de dikte van het interventriculaire septum waren hoog normaal. De diameter van het linkerventrikel was hoog normaal en de diameter van de aorta, het linker- en het rechteratrium waren normaal.

Er werden nogmaals thoraxradiografieën genomen (Figuur 1 C en D). De craniale rechterlonglob was gecollabeerd. De hartschaduw was nog steeds vergroot en rond van vorm. Verder viel op dat er een wijd contact was tussen de hartschaduw en het diafragma.

Er was een vetopaciteit aanwezig in het pericard. De radiografische tekenen wezen op de aanwezigheid van PPHD.

De hond werd de volgende dag ontslagen, omdat de klinische parameters stabiel bleven. Na twee weken werd hij aangeboden voor een cardiologisch controleonderzoek om de differentiatie te maken tussen een massa in het hartzakje of PPHD. Klinisch ging het heel goed met de hond. Hij was terug speels en actief. Er waren geen klachten meer. De polsslag was gaal, symmetrisch en goed. De CVT bedroeg minder

dan 2 seconden en de hartfrequentie was 88 slagen per minuut. De hartauscultatie was links nog altijd sterk gedempt maar rechts niet. Er werd een echografisch controleonderzoek uitgevoerd. Er was geen pericardiale effusie aanwezig. De massa was nog altijd aanwezig binnen het pericard en bevond zich tegen het linkerventrikel. Er werd ook een abdominale echografie uitgevoerd. Centraal en ventraal was er een focaal verlies van de aflijning van het diafragma. Rechts craniaal was er maar een klein deel van de lever zichtbaar. De milt had een abnormale oriëntatie en

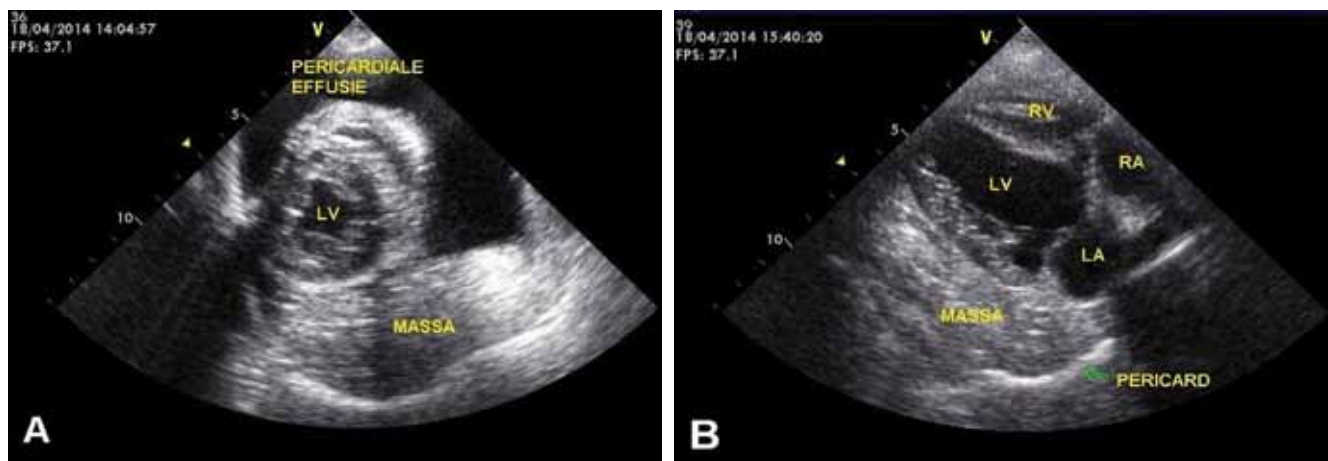


Figuur 1. Radiografische opnamen van de thorax van een vier jaar oude beagle met PPHD. A en B. Prepericardiocentese: ventrodorsale en laterale opname. Er is een sterke vergroting van de hartschaduw (“vertebral heart size” met twaalf wervels.). Deze heeft een afgeronde vorm en een meer dorsoventraal geörienteerde positie. Er is een heel subtiel interstitieel longpatroon aanwezig, waarschijnlijk door expiratie.

Het sternum is verkort, met een dorsale deviatie van caudale sternebrae en het xifoid.

C en D. Postpericardiocentese: ventrodorsale en laterale opname. De hartschaduw is nog steeds vergroot en heeft een afgeronde vorm. Er is in het pericardium aan de rechter caudale zijde een vetopaciteit (pijl) aanwezig die gedifferentieerd kan worden van het hart. Wijd contact tussen het diafragma en het hart. De rechter craniale longlob vertoont een alveolair patroon, waarschijnlijk ten gevolge van collaps.

Craniaal bevindt zich bovenaan (A, C) en links (B, D). L: links.



Figuur 2. Echocardiografische beelden van een vier jaar oude beagle met PPHD.

A. Rechter parasternale dwarse doorsnede ter hoogte van het linker- en rechterventrikel. Bovenaan in beeld is een ruime pericardiale effusie te zien. Onderaan rechts in beeld is een hyperechogene massa te zien in het pericard.

B. Rechter parasternale overlangse doorsnede, vierkamerbeeld na pericardiocentese. Rechts in beeld is het rechter- en linkeratrium te zien, links in beeld het rechter- en linkerventrikel. Onderaan in beeld is een massa te zien die tegen het linkerventrikel aan ligt, binnen het pericard.

LA: linkeratrium; LV: linkerventrikel; RA: rechteratrium; RV: rechterventrikel; groene pijl: pericard.

reikte tot aan de galblaas. De echografische tekenen waren sterk indicatief voor PPHD. Welk orgaan of materiaal er in het hartzakje aanwezig was, was moeilijk te bepalen. Daarvoor werd een computertomografisch onderzoek aangeraden, waarbij desgewenst aansluitend een herniorrafie kon worden uitgevoerd.

Twee weken na de controle werd de hond onder volledige verdoving gebracht voor een CT-scan. Als premedicatie werd er methadon (Comfortan®, Euro-vet A.H., België, 0,1mg/kg) en midazolam (Dormicum®, Roche, België, 0,5 mg/kg) intraveneus toegediend. De hond werd intraveneus geïnduceerd met propofol (Propofol®, Abbott Lab, België, 0,6ml/kg) en de verdoving werd onderhouden met isofluraan (Isoflo® 100%, Abbott Lab, België) met als drager zuurstof. Op de CT-beelden waren een sterk afwijkende vorm van het sternum (Figuur 3 C) en een beperkte en scherp omschreven verbinding ventraal tussen thorax en abdomen met aanwezigheid van vetrijk weefsel zichtbaar (Figuur 3 A en B). De vetdensiteit was hoogstwaarschijnlijk een omentumstreng in het pericard. Wegens de uiterst ventrale lokalisatie van het defect en het sterke vermoeden dat een omentumstreng het defect afdichtte, leek chirurgische correctie van de PPHD hier niet noodzakelijk.

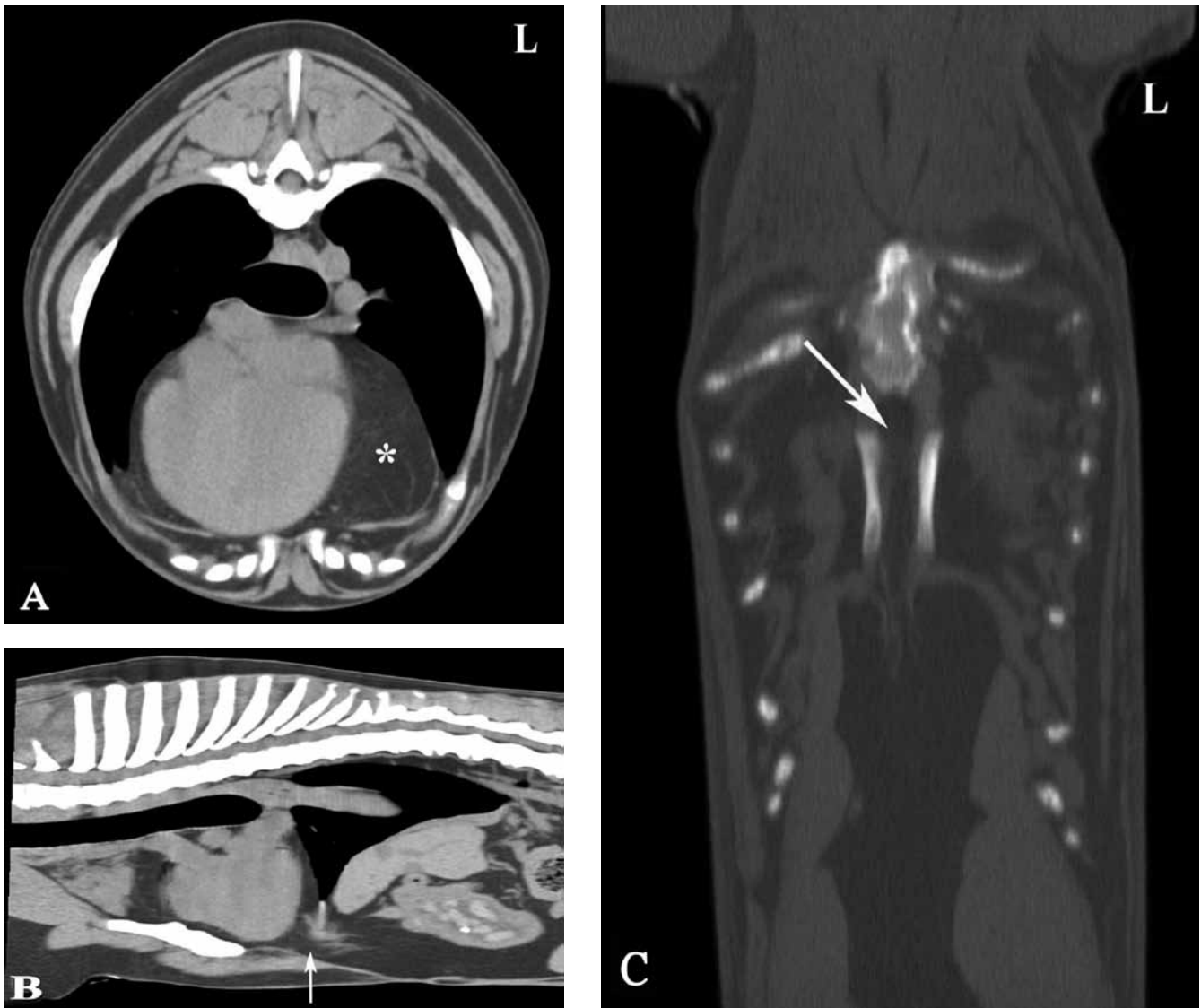
Een zestal maanden later werd de hond opnieuw aangeboden voor controle. Er waren geen klachten. De enige afwijking op het lichamelijk onderzoek bleef de sterk gedempte hartauscultatie links. Er werden controleradiografieën van de thorax uitgevoerd. Het beeld was analoog aan de vorige opnamen, namelijk de vergrote en ronde hartschaduw, het contact van de hartschaduw met het diafragma en een vetopaciteit die het hart omgaf. De PPHD met de vermoedelijke omentuminhoud, was stabiel gebleven.

De hond deed het anderhalf jaar later nog steeds prima. Hij was op dat moment in uitstekende conditie en had een goede eetlust.

DISCUSSIE

PPHD is een congenitale aandoening die wordt veroorzaakt door een fout in de embryonale ontwikkeling (Eyster et al., 1977; Evans en Biery, 1980; Kittleson en Kienle, 1998; Sisson en Thomas, 1999; Reimer et al., 2004; Tobias, 2005; Statz et al., 2007; Burns et al., 2013). Trauma als oorzaak van PPHD komt bij honden en katten niet voor, dit in tegenstelling tot bij de mens. Er is bij neonatale honden en katten geen verbinding tussen het pericard en het diafragma (Statz et al., 2007). De embryonale ontwikkeling van het diafragma gebeurt samen met de fusie van het sternum en de ontwikkeling van het hart (Eyster et al., 1977; Reimer et al., 2004). Indien er in die tijdsperiode negatieve omgevingsinvloeden inwerken, kunnen er zowel abnormaliteiten ontstaan aan het sternum, het hart als aan het diafragma (Eyster et al., 1977). Sommige patiënten hebben dan ook meerdere congenitale aandoeningen, zoals pectus excavatum of een verminderd aantal sternebrae, pulmonaire stenose, ventriculaire septumdefect, atriaal septumdefect, umbilicale of supra-umbilicale hernia, cryptorchidie, palatoschisis, en een persisterend pupillair membraan (Bolton et al., 1969; Eyster et al., 1977; Evans en Biery, 1980; Hay et al., 1989; Reimer et al., 2004; Burns et al., 2013). De hond in de voorliggende casus had meerdere congenitale afwijkingen, waaronder cryptorchidie, een umbilicale hernia en een afwijkende vorm van het sternum met een onvolledige fusie van de laatste hemisternebrae.

De beagle is als ras niet gepredisponeerd voor PPHD. Bij de hond is vooral de weimaraner als ras gepredisponeerd. Bij katten komt PPHD meer voor bij langharige straatkatten, maine coons, himalaya's en perzen (Reimer et al., 2004; Banz en Gottfried, 2010; Burns et al., 2013). De gemiddelde leeftijd,



Figuur 3. Computertomografie beelden van een vier jaar oude beagle met PPHD.

A. Transversale en B. sagittale reconstructie: het hart is omgeven door hypodens weefsel (*) dat ventraal doorloopt in het cranioventraal abdomen via een onderbreking in het diafragma (pijl). Het beeld is indicatief voor vetrijke weefsel. Na intraveneuze contrastinjectie is er een lichte captatie zichtbaar in deze structuur.

C. Dorsale reconstructie van het sternum: het caudale derde van het sternum is niet gefusioneerd. Een streng met vetdensiteit (pijl) vormt een zichtbare verbinding tussen abdomen en thorax.

Dorsaal bevindt zich bovenaan (A). Craniaal bevindt zich links (B) en bovenaan (C).

L: links.

waarop PPHD gediagnosticeerd wordt, is voor honden 1,2 jaar (Burns et al., 2013). In het beschreven geval was de patiënt al vier jaar oud. Niet-klinische PPHD's worden soms pas bij toeval gevonden via onderzoek naar een andere ziekte (Kittleson en Kienle, 1998). Er is geen verschil in het voorkomen ervan tussen vrouwelijke en mannelijke dieren (Burns et al., 2013).

Patiënten met PPHD hebben voornamelijk last van gastro-intestinale klachten, zoals acuut tot chronisch braken, vermageren, intermitterende diarree, ptyalisme en een verminderde eetlust tot anorexie, of cardio-respiratoire klachten, zoals tachypnee, dyspnee, een piepende ademhaling, hoesten, cyanose

en syncope (Evans en Biery, 1980; Schulman et al., 1985; Hay et al., 1989; Reimer et al., 2004; Statz et al., 2007; Schmiedt et al., 2009; Banz en Gottfried, 2010; Guisado et al., 2011; Burns et al., 2013). De cardio-respiratoire klachten worden veroorzaakt door de dorsale deviatie van de trachea en de verhoogde intrapericardiale druk. De drukstijging zorgt voor een verminderde cardiale output en een gestegen systemische veneuze druk. Door de gestegen veneuze druk treedt er transudatie van vloeistof op doorheen het capillaire bed met als gevolg pulmonair oedeem, pleurale effusie en ascites (Kittleson en Kienle, 1998; Sisson en Thomas, 1999; Tobias, 2005). De beschreven patiënt had op het moment van de pericardiale effusie

tachypnee, een vertraagde capillaire vullingstijd, relatief bleke mucosa, ascites en vertoonde lethargie.

Door de aanwezigheid van vloeistof en organen in het hartzakje stijgt de intrapericardiale druk en wordt deze even hoog of hoger dan de rechter atriale vullingsdruk. Dit wordt een rechterharttamponade genoemd. Als de druk nog verder stijgt, wordt deze even hoog of hoger dan de linker atriale vullingsdruk. In dat geval wordt er van een linkerharttamponade gesproken. De cardiale output daalt en de systemische veneuze druk stijgt (Kittleson en Kienle, 1998; Sisson en Thomas, 1999; Tobias, 2005). Bij deze beagle was de pericardiale effusie chronisch ontstaan, omdat het hartzakje een groot volume bevatte, wat erop wijst dat het de tijd heeft gekregen om uit te rekken. Het hartzakje kan, bij een traag ontstaan van de pericardiale overvulling, uitrekken door hypertrofie (Kittleson en Kienle, 1998). De patiënt had geen gastro-intestinale klachten, omdat enkel een deel van het omentum gehernieerd was.

De diagnose van PPHD wordt meestal gesteld via radiografie of echocardiografie. Echocardiografie is veilig, praktisch en kosteneffectief (Sisson en Thomas, 1999). In het beschreven geval werd gestart met een radiografisch onderzoek om de oorzaak van de aanwezige ascites en de gedempte hartauscultatie na te gaan. De eerste beelden waren moeilijk te beoordelen door de aanwezigheid van pericardiale effusie. Hierdoor werd een echocardiografie uitgevoerd met aansluitend een pericardiocentese. De diagnose van PPHD werd gesteld aan de hand van echocardiografie en native radiografieën na het verwijderen van de pericardiale effusie. De CT-scan was niet noodzakelijk om de diagnose van PPHD te bevestigen, maar via de CT-beelden kon er met een grotere zekerheid bepaald worden welke structuur er gehernieerd was. Het omentum, een of meerdere leverlob(ben), de galblaas en de dunne darmen worden het vaakst gehernieerd bij PPHD (Burns et al., 2013). Het CT-beeld in de huidige casuïstiek was indicatief voor vetrijk weefsel en de lokalisatie en de strengvormige herniatie wezen in de richting van een omentumstreng.

De beschreven patiënt werd initieel behandeld met abdominocentese en pericardiocentese. Dit zijn de eerste stappen om patiënten met ascites en pericardiale effusie te stabiliseren (Franks, 2004; Fossum, 2007a). Abdominocentese zorgt voor een gemakkelijker ademhaling, omdat de druk van het vocht op het diafragma wordt weggenomen. Een pericardiocentese vermindert de intrapericardiale druk, verbetert de hartvulling en zorgt ervoor dat de klinische symptomen tijdelijk verdwijnen (Kittleson en Kienle, 1998; Fossum, 2007a). Sinds de (eenmalige) pericardiocentese was de hond terug actief en traden er geen recidiverende klachten op. De pericardiovervulling met pericardiale effusie ontstond waarschijnlijk als complicatie van de PPHD (Kittleson en Kienle, 1998). Toch kan bij de beschreven hond een idiopathische vorm van pericardiovervulling als oorzaak van de een-

malige effusie niet met zekerheid uitgesloten worden.

Op basis van de CT was er geen vermoeden van abnormaliteiten ter hoogte van de gehernieerde omentumstreng die een vochtproductie zouden kunnen verklaren. Daarenboven wordt het omentum in vele toepassingen bewust gebruikt als fysiologische drain (Hosgood, 1990), wat de combinatie met pericardiale effusie enigszins opmerkelijk maakte.

Er werd een conservatieve benadering van de PPHD voorgesteld, wegens de uiterst ventrale lokalisatie van het defect en het afdichten ervan door vermoedelijk een omentumstreng. Gezien de drainerende capaciteit van het omentum zou het tegenstrijdig zijn om dit type PPHD chirurgisch te willen corrigeren. Daarnaast had de patiënt van de voorliggende casus al een volwassen leeftijd bereikt en nooit eerder klinische klachten had gehad. Indien de hond later toch symptomen zou ontwikkelen, dan dient de vulling van het pericard gecontroleerd worden.

CONCLUSIE

PPHD is een eerder zeldzame aandoening, die zowel symptomatisch als asymptomatisch kan verlopen, al naargelang welke abdominale organen in het hartzakje belanden. Bij de aanwezigheid van meerdere congenitale afwijkingen ter hoogte van onderbuik en/of sternum, is verdere beeldvorming aangewezen om de aanwezigheid van PPHD te onderzoeken. Bij een conservatieve benadering van PPHD moet de eigenaar alert blijven voor symptomen die mogelijk wijzen op pericardiovervulling.

REFERENTIES

- Banz A. C., Gottfried S.D. (2010). Peritoneopericardial diaphragmatic hernia: a retrospective study of 31 cats and eight dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association* 46, 398-404.
- Bolton G.R., Ettinger S., Roush J.C. (1969). Congenital peritoneopericardial diaphragmatic hernia in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 155(5), 723-730.
- Burns C.G., Bergh M.S., McLoughlin M.A. (2013). Surgical and nonsurgical treatment of peritoneopericardial diaphragmatic hernia in dogs and cats: 58 cases (1999-2008). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 242(5), 643-650.
- Evans S.M., Biery D.N. (1980). Congenital peritoneopericardial diaphragmatic hernia in the dog and cat: A literature review and 17 additional case histories. *Veterinary Radiology* 21(3), 108-116.
- Eyster G.E., Evans A.T., Blanchard G.L., Krahwinkel D.J., Chaffee A., DeYoung D., Karr D.R., O'Handley P. (1977). Congenital pericardial diaphragmatic hernia and multiple cardiac defects in a litter of colies. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 170(5), 516-520.
- Franks J.N. (2004). Pericardiectomy. In: Harari J. (editor).

- Small Animal Surgery Secrets*. Second Edition, Hanley & Belfus, Inc., Philadelphia, Pennsylvania, 135-138.
- Fossum T.W. (2007a). Surgery of the cardiovascular system, pericardial effusion and pericardial constriction. In: Fossum T.W. (editor). *Small Animal Surgery*. Third Edition, Mosby Inc., St. Louis, Missouri, 801-808.
- Fossum T.W. (2007b). Surgery of the lower respiratory system: pleural cavity and diaphragm; peritoneopericardial diaphragmatic hernia. In: Fossum T.W. (editor). *Small Animal Surgery*. Third edition, Moby Inc., St. Louis, Missouri, 906-908.
- Guisado V.G., Bavegems V., Vercauteren G., Waelbers T., Pey P., Rubio Guzman A., Van Goethem B., de Rooster H. (2011). Twee gevallen van peritoneopericardiale hernia diafragmatica bij de kat. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 80, 395-402.
- Hay W.H., Woodfield J.A., Moon M.A. (1989). Clinical, echocardiographic, and radiographic findings of peritoneopericardial diaphragmatic hernia in two dogs and a cat. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 195(9), 1245-1248.
- Hosgood, G. (1990). The omentum - the forgotten organ: physiology and potential surgical applications in dogs and cats. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians* 12(1), 45-51.
- Kittleson M.D., Kienle R.D. (1998). Pericardial disease and cardiac neoplasia. In: Kittleson M.D., Kienle R.D. (editors). *Small Animal Cardiovascular Medicine*. Mosby Inc., St. Louis, Missouri, 413-432.
- Reimer S.B., Kyles A.E., Filipowicz D.E., Gregory C.R. (2004). Long-term outcome of cats treated conservatively or surgically for peritoneopericardial diaphragmatic hernia: 66 cases (1987-2002). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 224(5), 728-732.
- Schmiedt C.W., Washabaugh K.F., Rao D.B., Stepien R.L. (2009). Chylothorax associated with a congenital peritoneopericardial diaphragmatic hernia in a dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 45, 134-137.
- Schulman A.J., Lusk R., Lippincott C.L., Ettinger S.J. (1985). Congenital peritoneopericardial diaphragmatic hernia in a dog. *Journal of the American Hospital Association* 21(5), 655-662.
- Sisson D., Thomas W.P. (1999). Pericardial disease and cardiac tumors. In: Fox P.R., Sisson D., Moise N.S. (editors). *Textbook of Canine and Feline Cardiology: Principles and Clinical Practice*. Second edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 679-701.
- Statz G.D., Moore K.E., Murtaugh R.J. (2007). Surgical repair of a peritoneopericardial diaphragmatic hernia in a pregnant dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 17(1), 77-85.
- Tobias A.H. (2005). Pericardial Disorders. In: Ettinger S.J., Feldman E.C. (editors). *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Sixth edition, volume 2, Elsevier Saunders, St. Louis, Missouri, 1104-1118.
- Vlerick L., Bavegems V., De Ridder M., Smets P., de Rooster H. (2013). Pericardiale effusie bij de hond. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 83, 135-144.

Uit het verleden

BYZANTIJS - ARABISCHE HUIDTRANSPLANTATIE

“Behandeling van een jachtvogel met een door een andere jachtvogel toegebrachte wond in de borst”

De artsen der Byzantijnen hebben gezegd; als een havik door een of andere (prooi)vogel een beschadiging heeft opgelopen en de huid is gescheurd, neem dan een fijne naald en een dun wollen draadje en hecht de huidwond, vooral als die op krop, borst of buik zit. Wrijf de plant fijn die ‘haren van de goede genius’ genoemd wordt (sar’al-ginn: venushaar) en bepoeder daarmee de gehechte wond.

Is er te weinig huid over, neem dan een vogel, pluk hem en snijd een stukje huid weg op dezelfde plaats en van dezelfde grootte en vorm als het ontbrekende stuk, hecht het aan de randen zoals we dit eerder beschreven hebben en poeder er bovengenoemde plant overheen

Dat is heilzaam als Allah – zijn naam zij geprezen – het wil.

Uit Van Nie, G. (2014). Arabisch valkerijtraktaat uit de achtste eeuw; huidtransplantatie avant la lettre (uit de Franse vertaling *Traité des oiseaux de vol* van de Arabische tekst door Viré, F., Möller, D. (2002) verschenen in *Argos*, Bulletin van het Veterinair Historisch Genootschap, nr. 50 serie 5).

Luc Devriese

Complicaties na marsupialisatie van een arachnoïd diverticulum bij een rottweiler

Complications following arachnoid diverticulum marsupialization in a Rottweiler

²L. Geerinckx, ¹E. Royaux, ²I. Gielen, ¹S. Bhatti, ¹M. Tshamala, ¹L. Van Ham

¹Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, België

²Vakgroep Medische Beeldvorming van de Huisdieren en Orthopedie van de Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, België

Lise.Geerinckx@UGent.be

SAMENVATTING

Een jonge, mannelijke rottweiler werd aangeboden met neurologische symptomen die sinds zijn geboorte aanwezig waren. De hond vertoonde hypermetrie op de voorhand, ataxie op de achterhand en zijn proprioceptie was achteraan duidelijk vertraagd. Computertomografisch onderzoek na myelografie en een MRI-onderzoek toonden een lang dorsaal subarachnoïdaal diverticulum aan, dat zich uitbreidde van craniaal C2 tot craniaal C5. Dit diverticulum veroorzaakte een ruggenmergcompressie, die de neurologische symptomen verklaarde. De hond werd geopereerd via een cervicale dorsale laminectomie, gevolgd door durotomie en marsupialisatie. Postoperatief waren er complicaties, waardoor de hond opnieuw geopereerd moest worden. Hierna was nog een vijftal dagen mechanische ventilatie nodig, waarna de hond weer zelfstandig kon ademen. De neurologische toestand van de hond verbeterde postoperatief geleidelijk. Hij herstelde volledig en deed het elf maanden postoperatief nog altijd goed.

ABSTRACT

A young male Rottweiler had neurological signs since birth. The dog had hypermetria on his front limbs, ataxia on his hind limbs and proprioception was reduced on the hind limbs as well. Computer tomographic examination post myelography and MRI scans showed a long dorsal subarachnoidal diverticulum from cranial C2 up to cranial C5, causing compression of the spinal cord, thus explaining the neurological signs. A cervical dorsal laminectomy was performed, followed by durotomy and marsupialization. Postoperative complications led to revision surgery and on top of that, the patient needed five more days of mechanical ventilation. From then on, the dog was able to breathe on his own and his neurological condition improved step by step. He made a full recovery and eleven months after surgery, he was still doing well.

INLEIDING

Een arachnoïd diverticulum is een gelokaliseerde dilatatie van de subarachnoïdale ruimte. Bij grote, jonge honden komen de diverticula voornamelijk cervicaal voor. Gepredisponerde rassen hiervoor zijn rottweilers en Rhodesian ridgebacks. Bij oude, kleine honden, zoals mopshonden en Franse bulldoggen, komen eerder thoracolumbale arachnoïd diverticula voor (Skeen et al., 2003; Olby, 2004; Lang en Seiler, 2010; Mauler et al., 2014). Arachnoïd diverticula zijn gevuld met vocht dat lijkt op cerebrospinaal vocht (Hashizume, 2000), doch het is er niet identiek aan

(Berle et al., 2010). Door een accumulatie van dit vocht en bijhorende ruggenmergcompressie veroorzaken arachnoïd diverticula progressieve myelopathie met bijhorende neurologische symptomen.

De meest voorkomende symptomen bij spinale arachnoïd diverticula zijn ataxie (door compressie van de dorsale, ascenderende proprioceptieve banen in het ruggenmerg) en hypermetrie (door compressie van de dorsolaterale, spinocerebellaire banen van het ruggenmerg) (Skeen et al., 2003; Dewey, 2013; Mauler et al., 2014). Ook fecale incontinentie komt voor. Dit wordt veroorzaakt door dorsale compressie van de sensorische banen die belangrijk zijn voor de bewuste

proprioceptie. Nek of rugpijn, net als parese, wordt minder vaak geassocieerd met spinale arachnoïd diverticula (Mauler et al., 2014).

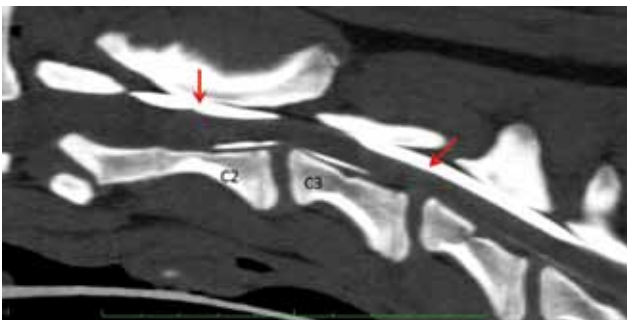
De diagnose wordt meer en meer gesteld bij kleine huisdieren. Het is onduidelijk of dit komt door een stijgende prevalentie of door betere diagnostische technieken (Cambridge et al., 1997; Skeen et al., 2003). De optimale diagnostiek is een combinatie van computertomografie (CT) na myelografie en “magnetic resonance imaging” (MRI). Wegens de vaak ernstige neurologische symptomen is chirurgische interventie de voorkeursbehandeling.

In deze casuïstiek wordt een typisch geval van een arachnoïd diverticulum bij een rottweiler beschreven.

CASUÏSTIEK

Een mannelijke, intacte rottweiler van zeven maanden oud werd aangeboden op de dienst Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren van de Faculteit Diergeneeskunde (UGent) met de volgende anamnese: sinds zijn geboorte had de hond last om recht te komen en vertoonde hij een waggelende gang. Bij de eigen dierenarts werd een bloedonderzoek uitgevoerd waarop geen afwijkingen werden opgemerkt. Radiografieën van de heupen en de ellebogen vertoonden geen abnormaliteiten. Een behandeling met prednisolone (Prednisolone Kela®, Kela laboratoria NV, Hoogstraten, België; 1mg/kg SID) werd ingesteld maar gaf geen verbetering. De patiënt werd doorverwezen naar de dienst neurologie van de Faculteit Diergeneeskunde (UGent) voor verder onderzoek.

Het algemeen lichamelijk onderzoek was normaal. Er werd vervolgens een uitgebreid neurologisch onderzoek uitgevoerd. De hond kon zeer moeilijk recht komen en vertoonde duidelijk ataxie op de achterhand en hypermetrie op de voorhand. Nekpijn kon niet uitgelokt worden. Proprioceptie van zowel zijn linker- als rechterachterpoot was vertraagd, maar de overige houdingsreacties waren normaal. De rest van het neurologisch onderzoek was eveneens normaal.



Figuur 1. Sagittale reconstructie, myelo-CT van de cervicale regio. Dorsaal van het ruggenmerg is er een contrastaccumulatie en verbrede subarachnoidale ruimte (rode pijlen) ter hoogte van C2 en van mid C3 tot craniaal C5.

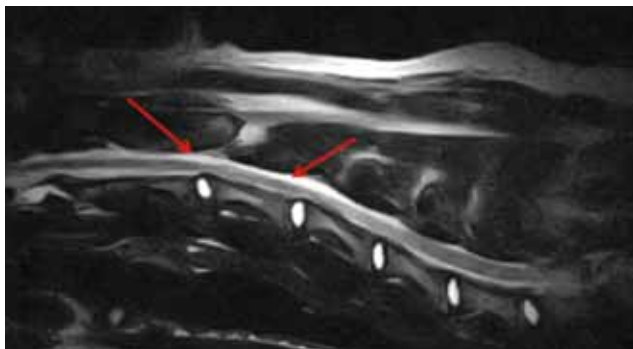
Het neurologisch syndroom was tetraparese en ataxie. De anatomische lokalisatie van het letsel was het ruggenmerg, ter hoogte van C1-C5. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan leuko-encefalomalacie, neuroaxonale dystrofie, caudale cervicale malformatie malarticulatie syndroom, arachnoïd diverticulum en andere aangeboren wervel en/of ruggenmerg misvormingen.

CT- en MRI-onderzoeken werden uitgevoerd om de exacte locatie en oorzaak van de symptomen te bepalen. Onder algemene anesthesie werd de hond dorsaal gepositioneerd op de CT-tafel (GE Light Speed, 4 slice GE Medical Systems, Milwaukee, WI). Transversale beelden van de hele cervicale regio werden gemaakt met een wekedelen- en bot reconstructie-algoritme. Aansluitend werd de studie herhaald in combinatie met myelografie. Op CT-myelografie werden contrastaccumulaties gezien. Dorsaal van craniaal tot caudaal C2 en dorsaal van mid C3 tot craniaal C5 (Figuur 1). Ventraal rechts was een contrastaccumulatie aanwezig ter hoogte van het craniale aspect van C2. Beide dorsale contrastaccumulaties waren 4,6 mm dik, de ventrale contrastlijn was duidelijk dunner.

Om de omvang van de letsels verder te bepalen werd aansluitend MRI (0.2 Tesla scanner; Airis Mate; Hitachi medische Corporation) van de cervicale regio uitgevoerd. De beelden werden verkregen in drie vlakken (sagittaal, transversaal en dorsaal). De uitgevoerde sequenties waren T1-gewogen (T1W), T2-gewogen (T2W) “spin echo” (SE), “short T1 inversion recovery” (STIR) en “fluid-attenuated inversion recovery” (FLAIR). T1W SE werd herhaald na intraveneuze toediening van paramagnetisch contrastmedium (Magnevist; Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 0,3 ml/kg). De MRI-beelden toonden een dorsale compressie van het ruggenmerg ter hoogte van C2 en caudaal van C3. Dorsaal ter hoogte van C2 en van caudaal C3 tot craniaal C5 waren duidelijk een hyperintens signaal en een verbrede subarachnoidale ruimte aanwezig op T2W en STIR (Figuur 2) en een hypointens signaal op FLAIR en T1W (Figuur 3). Er was normale contrastopname op de T1W-beelden.

Middels de CT- en MRI-onderzoeken werd de diagnose gesteld van een uitgebreid, dorsaal, spinaal arachnoïd diverticulum gelokaliseerd van craniaal C2 tot craniaal C5 met een maximale compressie van het ruggenmerg ter hoogte van caudaal C2 en de overgang van C2 naar C3.

De patiënt werd geopereerd via een cervicale dorsale laminectomie. Een huidincisie werd gemaakt, gaande van de os occipitale tot C5. De aponeurose van de musculus trapezius en van de musculus rhomboideus, net als het ligamentum nuchae en de musculus spinalis werden losgemaakt en lateraal verplaatst. Het dorsale deel van C2 en C3 werd vrijgemaakt en de spinaaluitsteeksels werden verwijderd met een rongeur. De dorsale laminectomie en de durotomie werden uitgevoerd van het caudale deel van C2 tot het caudale deel van C3. Dit werd gevolgd door een



Figuur 2. Mid sagittaal T2W MRI-beeld van de cervicale regio. Dorsaal ter hoogte van C2 en van C3 tot craniaal C5 zijn duidelijk een hyperintens signaal en verbrede subarachnoidale ruimte aanwezig (rode pijlen).

marsupialisatie, waarbij het arachnoïd diverticulum werd geopend en de randen ervan gehecht werden aan het omgevende weke weefsel. De wonde werd vervolgens routinematig gesloten.

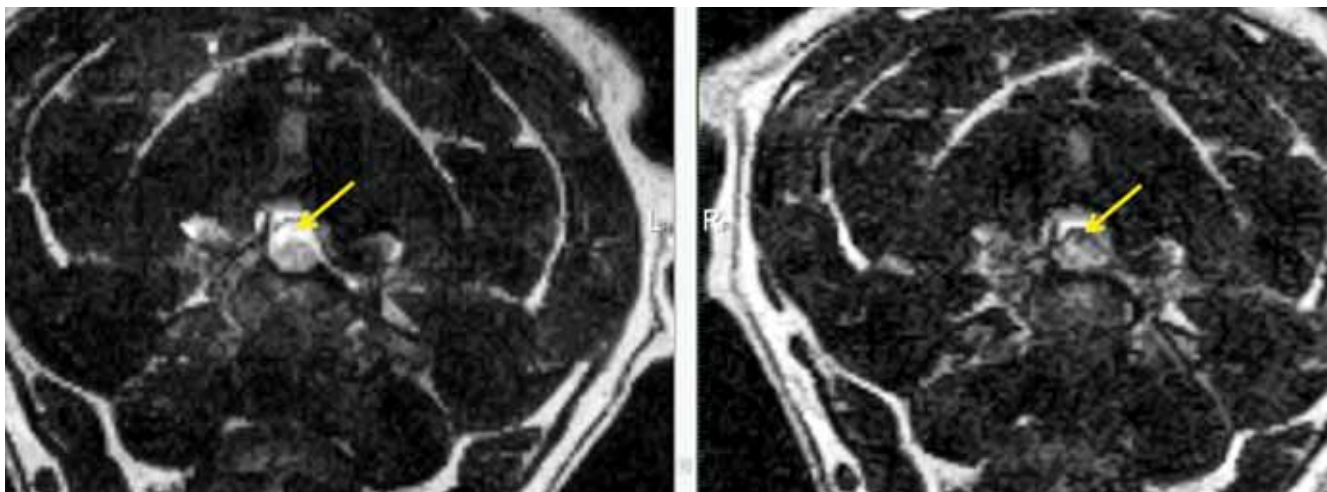
Postoperatief werd de patiënt goed wakker. Steunname was op de vier poten goed. De spinale reflexen waren afwezig op beide voorpoten. De hond kon met de achterpoten reeds stapbewegingen maken. De tweede avond na de operatie begon de hond echter achteruit te gaan. De ademhaling werd progressief slechter, er was inspiratoire dyspnee en de bewegingen van de thorax verminderden snel. Onderzoek van de bloedgassen toonde een verhoogde arteriële PCO_2 (50mmHg) en dus werd overgegaan op mechanische ventilatie volgens 'intermitterende positieve druk ventilatie' (IPPV).

Een CT-scan twee dagen na operatie toonde isodens tot mild hyperdens materiaal aan, dorsaal van het ruggenmerg caudaal van C2 tot en met de intervertebrale ruimte tussen C2 en C3 (Figuur 4). Dit gaf opnieuw een duidelijke ruggenmergcompressie van 50%. Bovendien was er dorsaal hiervan een vocht-pocket tussen de spieren, verdacht van een seroma. Er werd meteen beslist om tot een revisie-operatie

over te gaan. Op de operatieplaats werden een grote hoeveelheid seroma en een bloedklonter met fibrine gevonden en verwijderd.

Na de revisie werd de mechanische ventilatie verdergezet. Dit werd gecombineerd met bijpassende ondersteunende medicatie, parenterale voeding en verdere monitoring. De sedatie gebeurde met behulp van 0,2 mg/kg midazolam (Dormicum®, Roche Nederland BV, Woerden, Nederland) en 2 µg/kg dexmedetomidine (Dexdomitor®, Orion Corporation, Espoo, Finland). Als pijnmedicatie kreeg de patiënt 2 mg/kg carprofen (Rimadyl®, Pfizer Animal Health BV, Louvain-La-Neuve, België) en 0,2 mg/kg buprenorphine (Vetergesic®, Reckitt Benckiser Healthcare Ltd., Hull, Engeland). Een antibiotica-therapie werd gestart met 20 mg/kg cefazoline (Cefazoline Sandoz®, Sandoz NV, Vilvoorde, België). Op dag 4 van de mechanische ventilatie werd het antibioticumspectrum uitgebreid met 5 mg/kg enrofloxacin (Baytril®, Bayer BV, Mijdrecht, Nederland), omdat een aspiratiepneumonie vermoed werd. Gedurende de volgende dagen werd geprobeerd om de patiënt van de ventilatie te halen, maar hoewel hij zelfstandig ademde, bleef het tidale volume te laag (70mL). De mechanische ventilatie kon vanaf dag 4 afgebouwd en na dag 5 volledig stopgezet worden.

Daarna was het mogelijk om de neurologische toestand van de hond opnieuw te onderzoeken. Dag 1 na de mechanische ventilatie was er goede steunname op de vier poten en maakte de patiënt stapbewegingen met de rechterachterpoot. De spinale reflexen waren verzwakt op de voorpoten. De stapbewegingen verbeterden stilaan op alle vier de poten. Na de rechterachterpoot volgde de linkerachterpoot. Eén week nadat de hond van de mechanische ventilatie was gehaald, en dus twee weken postoperatief, waren stapbewegingen aanwezig met de vier poten. De buigreflexen van de voorpoten bleven nog wel verzwakt. Drie weken postoperatief werd de patiënt ontslagen en vijf dagen na thuiskomst was hij in staat om zelf recht te staan en enkele meters rond te stappen.



Figuur 3. Transversale MRI-beelden ter hoogte van C2-C3: links: T2W en rechts: FLAIR-beeld. Op T2W is er een hyperintens signaal zichtbaar dorsaal van het ruggenmerg resulterend in compressie van het ruggenmerg aldaar. Op FLAIR is deze zone hypo-intens (gele pijlen).

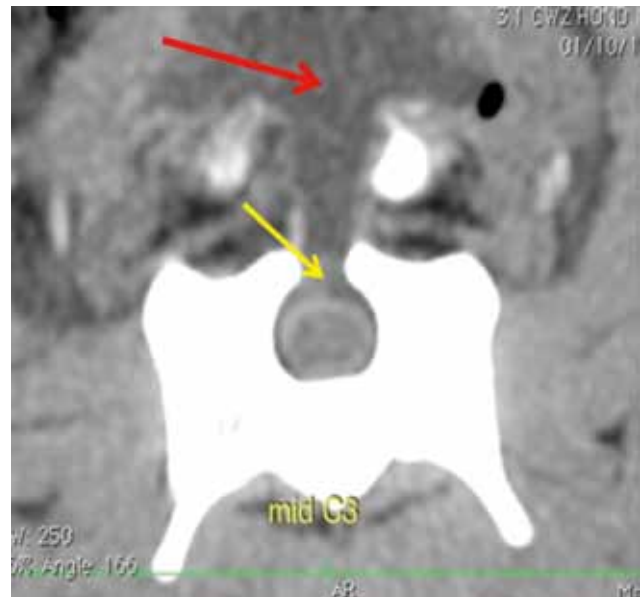
DISCUSSIE

Arachnoïd diverticula kunnen congenitaal of verworven zijn, maar over hun exacte etiologie bestaat nog steeds onzekerheid. De congenitale zouden onder andere het gevolg zijn van een embryologische splitsing van het arachnoïde membraan waarbij dit geleidelijk in grootte toeneemt en het ruggenmerg op deze manier verplaatst wordt. Ook een inefficiënte afvloeit van cerebrospinaal vocht kan zorgen voor een congenitaal arachnoïd diverticulum. Hierbij kan cerebrospinaal vocht wel in maar niet uit de arachnoïdale ruimte lopen, waardoor een accumulatie optreedt (Lowrie et al., 2014). Verworven diverticula zijn meestal secundair aan allerlei andere spinale aandoeningen, zoals vertebrale malformatie, chronische arachnoïditis, myelitis, vertebrale stenose of discus hernia (Gnirs et al., 2003; Flegel et al., 2013; Lowrie et al., 2014; Mauler et al., 2014). Sommige auteurs, zoals Olby (2004), zijn ervan overtuigd dat de etiologie multifactorieel is. Meestal kan de exacte etiologie echter niet achterhaald worden (Dewey, 2013), zoals ook bij de hond uit deze casus. Een primair (en dus congenitaal) diverticulum is het meest waarschijnlijk, omdat geen andere uitlokkende aandoeningen konden aangetoond worden. Dit komt dikwijls voor bij rottweilers.

Volgens lokalisatie worden arachnoïd diverticula bij honden onderverdeeld in intracraniale en spinale diverticula. De hond uit deze casus had duidelijk een spinaal diverticulum, wat in 90% van de gevallen dorsaal en/of dorsolateraal gelokaliseerd is. Cervicale diverticula komen het meest voor, voornamelijk ter hoogte van C2-C3 en C5-C6. Dit was het geval bij deze specifieke patiënt. De verklaring voor de predispositie van deze locatie ligt in de hoge spinale mobiliteit die daar aanwezig is, en de daaropvolgende drukveranderingen in de subarachnoïdale ruimte (Skeen et al., 2003; Lang en Seiler, 2010; Mauler et al., 2014).

Het signalement van de patiënt is belangrijk in het voorkomen van arachnoïd diverticula. Zo komen ze meer voor bij mannelijke honden (Mauler et al., 2014). Een exacte verklaring hiervoor is nog niet bekend, maar het zou het gevolg kunnen zijn van mannelijke hormonen op het volume van cerebrospinaal vocht (Grant et al., 1988). Honden jonger dan 18 maanden blijken ook een verhoogde kans te hebben (Cambridge et al., 1997). Rassen die gepredisponeerd zijn voor de ontwikkeling van cervicale spinale arachnoïd diverticula zijn onder andere rottweilers en Rhodesian ridgebacks, terwijl thoracolumbale spinale arachnoïd diverticula meer voorkomen bij mopshonden en Franse bulldoggen (Skeen et al., 2003; Olby, 2004; Lang en Seiler, 2010). Het relatief zware hoofd van de Rottweiler zou de oorzaak zijn van de predispositie bij dit ras (Gnirs et al., 2003; Mauler et al., 2014).

Over het algemeen zijn de neurologische symptomen die gezien worden bij patiënten met arachnoïd diverticula van chronische en progressieve aard omdat de compressie van het ruggenmerg veroorzaakt



Figuur 4. Postoperatief transversaal CT-beeld ter hoogte van mid C3. Er is dorsale compressie zichtbaar op het ruggenmerg door de aanwezigheid van hoogstwaarschijnlijk een hematoom (gele pijl). Tevens is dorsaal hiervan en tussen de spieren een seroom aanwezig (rode pijl).

wordt door een langzame accumulatie van cerebrospinaal vocht. De toenemende compressie van het ruggenmerg veroorzaakt progressieve myelopathie en de daarbij horende neurologische symptomen (Hashizume, 2000). Cervicale arachnoïd diverticula, zoals gezien bij de patiënt uit deze casus, geven voornamelijk een dysfunctie van het sensorische deel van het zenuwstelsel. Dit wordt gekenmerkt door ataxie van de achterste ledematen, hypermetrie van de voorste ledematen en het verlies van bewuste proprioceptie (Cambridge et al., 1997; Olby, 2004; Bagley, 2005; Flegel et al., 2013). Al deze symptomen werden gezien in deze casuïstiek. Andere symptomen die ook kunnen voorkomen bij dit type diverticulum zijn tetra- of paraparese en minder frequent nekpijn.

De ideale diagnose van een arachnoïd diverticulum bestaat uit een combinatie van verschillende diagnostische technieken. Het signalement en het neurologisch onderzoek geven al een eerste indicatie. Het neurologisch onderzoek maakt het meestal ook mogelijk om het letsel in het zenuwstelsel te lokaliseren.

Daaropvolgend is steeds medische beeldvorming van deze specifieke lokalisatie nodig. De beste technieken hiervoor zijn CT na myelografie in combinatie met een MRI-onderzoek. Beide hebben hun meerwaarde. Terwijl een CT-scan de caudale aflijning van het diverticulum en de mate van ruggenmergcompressie duidelijk weergeeft, toont een MRI-beeld heel duidelijk mogelijke bijkomende ruggenmergproblemen, wat heel belangrijk kan zijn voor de prognose (Galloway et al., 1999).

Bij de patiënt van de voorliggende casus werd dus een optimale diagnostische beeldvorming toegepast,

waarbij gekozen werd voor een combinatie van deze technieken (Figuur 1, 2, 3). De CT-beelden toonden een druppelvormige contrastcaptatie in de subarachnoïdale ruimte, zoals beschreven in de literatuur (Cambridge et al., 1997). De MRI-beelden vertoonden de te verwachten intensiteit op de verschillende beelden: een hyperintens letsel op de STIR- en T2W-beelden en een hypointens letsel op de FLAIR- en T1W-beelden.

Omdat nog niet zoveel patiënten met arachnoïd diverticula bestudeerd werden, blijft het moeilijk om te bepalen wat de beste behandelingsmethoden zijn. Toch zijn enkele aspecten al duidelijk. Zo is chirurgie de behandeling die de voorkeur geniet, zeker bij progressief verslechterende patiënten. Een conservatieve behandeling met anti-inflammatoire dosissen prednisolone blijkt enkel kortdurend goede resultaten te geven bij honden met zeer milde neurologische symptomen (Westworth en Sturges, 2010). Gezien de ernst van de neurologische symptomen, het progressieve karakter en de ernst van de ruggenmergcompressie werd bij deze specifieke patiënt dan ook een chirurgische behandeling geadviseerd.

De beslissing om tot chirurgie over te gaan was echter niet vanzelfsprekend. Sommige auteurs (Taylor-Brown et al., 2014) beschreven immers postoperatieve complicaties, zoals neurologische achteruitgang en respiratoire depressie, die zouden bewijzen dat jonge, zwaardere honden minder vlot herstellen van dit soort operaties. Andere auteurs concludeerden echter dat jonge honden zonder bijkomende neurologische aandoeningen wel degelijk een goede postoperatieve prognose hebben op lange termijn (Skeen et al., 2003).

De aanbevolen chirurgie wordt gestart met een dorsale laminectomie, gevolgd door een durotomie of een durectomie (Dewey, 2013). Dit werd op de correcte manier uitgevoerd bij de hond uit deze casuïstiek. Daarna zijn verschillende technieken mogelijk. Bij fenestratie wordt het diverticulum opengemaakt en wordt er communicatie mogelijk gemaakt met het omliggende cerebrospinale vocht (Skeen et al., 2006). Een andere techniek is marsupialisatie, waarbij het diverticulum geopend wordt. De randen worden daarna gehecht aan het omgevende weke weefsel. Deze techniek lijkt op korte termijn de beste postoperatieve resultaten te geven (Skeen et al., 2003; Dewey, 2013). Dit is mede te danken aan de blijvende drainage, die terugval tegengaat (Sugiyama en Simpson, 2009).

De ademhaling van de hond uit deze casus verslechterde pas 24 uur postoperatief. Zowel de lokalisatie van het ruggenmergletsel (C2-C4), het type operatie, als het signalement predisponeren tot het ontwikkelen van hypoventilatie (Beal et al., 2001). Er was nood aan een revisie-operatie door de ontwikkeling van een hematoom en seroom. Seroomvorming is een veelvoorkomende complicatie bij dorsale laminectomie en hemilaminectomie (Taylor-Brown et al., 2015). De kans op de ontwikkeling ervan zou onder andere te maken hebben met de graad van de

preoperatieve, neurologische symptomen van de patiënt en de duur van de operatie. Langere operaties gaan meestal gepaard met meer spinale manipulatie, wat de kans op postoperatieve achteruitgang groter maakt. Om vorming van seromen tegen te gaan is postoperatieve drainage van de wonde een goede optie. Ook preoperatieve controle van de bloedstolling speelt hierbij een belangrijke rol (An en Jenis, 2005). Spinale arachnoïd diverticula zijn specifiek ook niet geassocieerd met een groter risico op de ontwikkeling van seromen. Daarom was bij deze patiënt chirurgie de beste optie (Taylor-Brown et al., 2015). De patiënt herstelde met mechanische ventilatie zonder verdere problemen.

Op langere termijn is de prognose echter onzeker want verwacht wordt dat ongeveer 20% van de gevallen opnieuw neurologische symptomen zal ontwikkelen (Westworth en Sturges, 2010). De meeste honden vertonen deze terugval in een periode van vijf maanden tot vier jaar postoperatief (McKeen en Renwick, 1994). Er zijn echter nog onvoldoende gevallen onderzocht om met zekerheid besluiten te kunnen nemen over de langetermijngezondheid van dit type patiënten (Sugiyama en Simpson, 2009).

BESLUIT

Arachnoïd diverticula worden bij kleine huisdieren meer en meer gediagnosticeerd. Bij patiënten met progressieve myelopathie is het dus steeds belangrijk om dit op te nemen in de differentiaaldiagnose, zeker wanneer bepaalde predisposities, zoals jongere reuen van bepaalde rassen het geval zijn.

Met behulp van neurologisch onderzoek en medische beeldvorming kan de diagnose snel gebeuren. Afhankelijk van de neurologische toestand van de patiënt wordt bepaald of conservatief of chirurgisch behandeld wordt. Chirurgie, en dan voornamelijk marsupialisatie, geeft de beste postoperatieve resultaten op korte termijn. Belangrijk blijft wel om de eigenaars van deze patiënten te waarschuwen voor complicaties en voor mogelijke recidieven op lange termijn.

LITERATUUR

- An H.S., Jenis L.G. (2005). Cervical spine: Spinal cord injury incidental durotomy. In: An H.S. en Jenis L.G. (editors). *Complications of Spine Surgery: Treatment and Prevention*. Eerste editie, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p. 31-40
- Bagley R.S. (2005). Clinical features of diseases – spinal cord. In: Bagley R.S. (editor). *Fundamentals of Veterinary Clinical Neurology*. Eerste editie, Blackwell Publishing, Iowa, p. 151-175
- Beal M.W., Paglia D.T., Griffin G.M., Hughes D., King L.G. (2001). Ventilatory failure, ventilator management and outcome in dogs with cervical spinal disorders: 14 cases (1991-1999). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218(10), 1598-1602

- Berle M., Wester K.G., Ulvik R.J., Kroksveen A.C., Haaland O.A., Amiry-Moghaddam M., Berven F.S., Helland C.A. (2010). Arachnoid cysts do not contain cerebrospinal fluid: A comparative chemical analysis of arachnoid cyst fluid and cerebrospinal fluid in adults. *Cerebrospinal Fluid Research* 7, 8
- Cambridge A.J., Bagley R.S., Britt L.G., Silver G.M. (1997). Radiographic diagnosis: Arachnoid cyst in a dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 38, 434-436
- Dewey C.W. (2013). Surgery of the cervical spine. In: Fossum T.W. (editor). *Small Animal Surgery*. Vierde editie, Elsevier, Philadelphia, p. 1467-1507
- Flegel T., Müller M.K., Truar K., Löffler C., Oechtering G. (2013). Thoracolumbar spinal arachnoid diverticula in 5 pug dogs. *The Canadian Veterinary Journal* 54, 969-973
- Galloway A.M., Curtis N.C., Sommerlad S.F., Watt P.R. (1999). Correlative imaging findings in seven dogs and one cat with spinal arachnoid cysts. *Veterinary Radiology and Ultrasound* 40, 445-452
- Gnirs K., Ruel Y., Blot S., Begon D., Rault D., Delisle F., Boulouha L., Colle M.A., Carozzo C., Moissonier P. (2003). Spinal subarachnoid cysts in 13 dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 44(4), 402-408
- Grant R., Condon B., Lawrence A., Hadley D. M., Patterson J., Bone I., Teasdale G. M. (1988). Is cranial CSF volume under hormonal influence? An MR study. *Journal of Computer Assisted Tomography* 12(1), 36-39
- Hashizume C.T. (2000). Cervical spinal arachnoid cyst in a dog. *The Canadian Veterinary Journal* 41, 225-227
- Lang J., Seiler G. (2010). Neuroradiology: specific diseases. In: Jaggy E. en Platt S.R. (editors). *Atlas and Textbook of Small Animal Neurology – An Illustrated Text*. Tweede editie, Schlütersche, Hannover, p. 87-153
- Lowrie M.L., Platt S.R., Garosi L.S. (2014). Extramedullary spinal cysts in dogs. *Veterinary Surgery* 43, 650-662
- Mauler D.A., De Decker S., De Risio L., Volk H.A., Dennis R., Gielen I., Van der Vekens E., Goethals K., Van Ham L. (2014). Signalment, clinical presentation, and diagnostic findings in 122 dogs with spinal arachnoid diverticula. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 175-181
- McKeen W.M., Renwick P.W. (1994). Marsupialisation of an arachnoid cyst in a dog. *Journal of Small Animal Practice* 35, 108-111
- Olby N.J. (2004). Neurological presentations: tetraparesis. In: Platt S.R. en Olby N.J. (editors). *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. Derde editie, BSAVA, Gloucester, p214-236
- Skeen T.M., Olby N.J., Munana K.M., Sharp N.J.H. (2003). Spinal arachnoid cysts in 17 dogs. *Journal of American Animal Hospital Association* 39, 271-282
- Sugiyama T., Simpson D.J. (2009). Clinical review and case report: Acquired arachnoid cyst in a cat. *Australian Veterinary Journal* 87(7), 157-161
- Taylor-Brown F.E., Cardy T.J., Kenny P.J., Volk H.A., De Decker S. (2014). Evaluation of risk factors for early postoperative deterioration in dogs undergoing cervical dorsal laminectomy or hemilaminectomy. In: *27th Annual Symposium of ESVN*. Royal Veterinary College, University of London, Hatfield, England.
- Taylor-Brown F.E., Cardy T.J.A., Liebel F.X., Garosi L., Kenny P.J., Volk H.A. (2015). Risk factors for early postoperative neurological deterioration in dogs undergoing a cervical dorsal laminectomy or hemilaminectomy: 100 cases (2002-2014). *The Veterinary Journal*. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.10.010
- Westworth D.R., Sturges B.K. (2010). Congenital spinal malformations in small animals: Arachnoid diverticula. *Veterinary Clinics of North America* 40(5), 974-976

Uit het verleden

185 JAAR BELGISCHE MILITAIRE DIERGENEESKUNDIGE DIENST (1830-2015)

A. Van De Sompel, 2016, uitgave in eigen beheer

‘Van paardenmeester tot beschermer van de collectieve gezondheid’. De ondertitel van dit recent verschenen werk geschreven door André Van De Sompel vat de evolutie van de veterinaire dienst bij het leger kernachtig samen. Niet enkel daarvan wordt een goede beschrijving gegeven, ook meerdere persoonlijkheden die hierin een rol speelden, komen aan bod. Dit werk (270 pagina's) vult een lacune in.

Het boek is verkrijgbaar aan € 12,00 bij afhaling, Kruisenstraat 70, 9270 Kalken of mits extra kost van € 3,70 om het werk te verzenden naar een bestemming in België. De betaling kan gebeuren op het rekeningnummer IBAN BE79 0630 3995 4133, André Van De Sompel, Kruisenstraat 70, 9270 Kalken, met vermelding 'Boek Belgische Militaire Diergeneeskundige Dienst'. Voor eventuele correspondentie: Andre.van.de.sompel@telenet.be

Phenylephrine-induced epistaxis in a six-year-old Quarter horse with nephrosplenic entrapment

Neusbloeden bij een zesjarig paard na fenylefrinebehandeling voor een dorsale colonverplaatsing over de milt-nierband

P. Keller, A. Dufourni, M. Van de Velde, C. Bauwens, G. van Loon

Department of Large Animal Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, Belgium

Gunther.vanLoon@UGent.be

ABSTRACT

Left dorsal displacement of the large colon is a common cause of colic in horses. Treatment consists of surgery, rolling the horse under general anesthesia or intravenous administration of phenylephrine. Treatment with phenylephrine, an α 1-adrenergic drug, is often associated with sweating and trembling. Especially in horses of more than 15 years old, fatal hemorrhage may occur due to hemothorax or hemoperitoneum. Therefore, phenylephrine treatment is generally not given in horses over 15 years of age. In this report, severe epistaxis in a six-year-old Quarter horse is described after intravenous administration of 22.5 μ g/kg BW phenylephrine, and it is highlighted that hemorrhage may also occur in younger horses.

SAMENVATTING

Een dorsale verplaatsing van het colon over de milt-nierband is een vaak voorkomende oorzaak van koliek bij het paard. Behandeling kan gebeuren door chirurgie, het rollen van het paard onder algemene anesthesie of door toediening van fenylefrine. Een behandeling met fenylefrine, een α 1-adrenerge stof, geeft vaak aanleiding tot beven en zweten. Uit de literatuur blijkt dat vooral paarden ouder dan 15 jaar het risico lopen op een fatale bloeding in thorax of abdomen. Uitgaande van de veronderstelling dat het gebruik enkel risicovol is bij paarden ouder dan 15 jaar, wordt het product voornamelijk bij jongere paarden ingezet. In deze casuïstiek wordt echter een ernstige epistaxis bij een zes jaar oude Quarterhorse beschreven na intraveneuze toediening van 22,5 μ g/kg LG fenylefrine.

INTRODUCTION

Nephrosplenic entrapment of the large colon, also known as a dorsal displacement of the left colon, is a malposition of the left colon. The left colon moves along the left body wall to the area dorsal to the nephrosplenic ligament and becomes entrapped in the nephrosplenic space (van Harreveld et al., 1999; Hackett, 2013).

Mild or more severe clinical signs may occur depending on the occurrence of a total obstruction of the lumen, the orientation of the colon, accumulation of gas, obstruction of small intestines and presence of nasogastric reflux (van Harreveld et al., 1999; Eades and Waguesspack, 2006; Hackett, 2013).

The diagnosis should be made by the combination of the clinical signs, rectal examination and transabdominal ultrasound (Santschi et al., 1993; van Harreveld et al., 1999; Hackett, 2013). On ultrasonographic

examination of the left flank, gas reverberation is detectable (van Harreveld et al., 1999), the left kidney may not be visible (Santschi et al., 1993 in Hines, 2010; Hines, 2010) and the dorsal part of the spleen is pushed medially by the left colon. The stomach is often displaced ventrally.

A nephrosplenic entrapment can be treated with a combination of lunging exercise (jogging or walking) and the administration of phenylephrine intravenously, rolling the horse under general anesthesia or surgical correction.

Phenylephrine administration and exercise

This conservative treatment involves the administration of 45 μ g/kg BW (bodyweight) of phenylephrine HCl in 1 litre of 0.9% sodium chloride (administered over 15 minutes, 3 μ g/kg/min) intravenously and at the same time jogging the horse (van Harreveld

and Gaughan, 1999; Eades and Waguespack, 2006; Hackett, 2013). The aim of the phenylephrine administration is to decrease the splenic volume due to a splenic contraction and the vasoconstrictive effect of phenylephrine (Hardy et al., 1994; Frederick et al., 2010; Baker et al., 2011). However, the use of phenylephrine may be accompanied by hypertension, second-degree atrioventricular block, premature ventricular contractions, atrial fibrillation and the risk of fatal hemorrhage in horses over 15 years of age (Hardy et al., 1994; van Harreveld et al., 1999; Frederick et al., 2010; Compostella et al., 2012; Fultz et al., 2013). Even if this type of non-surgical treatment is less expensive and avoids risks associated with general anesthesia, the disadvantages mentioned above should be considered when a treatment is chosen.

Rolling under general anesthesia

This procedure may be combined with the administration of phenylephrine (3-6 µg/kg/min in 15 min) before induction of general anesthesia (Hardy et al., 1994; Blikslager, 2010). The horse is positioned in right lateral decubitus and slowly lifted into dorsal recumbency. In order to allow repositioning of the colon, the abdomen is balloted during lifting (Eades and Waguespack, 2006) or rocked back and forth (Kalsbeek, 1989; Blikslager, 2010; Hackett, 2013). Subsequently, the horse is further rolled towards left lateral recumbency and then allowed to recover (Kalsbeek, 1989; Blikslager, 2010; Hackett, 2013).

To verify the position of the large colon after rolling on the recumbent horse, rectal examination (Eades and Waguespack, 2006; Hackett, 2013) and transabdominal ultrasound are recommended. If the position has not changed, the procedure may be repeated during the same anesthesia. According to Eades and Waguespack (2006), rolling under general anesthesia is successful in 70-90% of the cases (Eades and Waguespack, 2006).

The disadvantages of this technique are the possibility to cause a large bowel torsion or an intestinal or vessel rupture, and to aggravate the original displacement. Furthermore, the treatment is inappropriate in case of severe colonic distension and indication of intestinal devitalization (Eades and Waguespack, 2006).

Surgery

Surgery is recommended in severe cases, in which medical treatment has not been successful. It can be performed via a ventral midline approach (Eades and Waguespack, 2006; Hackett, 2013) or a left paralumbal fossa laparotomy. Another possibility is a standing laparoscopy but only in cases without colonic distension and minimal signs of pain (Hackett, 2013).

The prognosis of a nephrosplenic entrapment is good. To prevent displacement, a laparoscopic closure of the area between the left kidney and the spleen

can be performed (Blikslager, 2010; Hackett, 2013) by placing a suture between the dorsal splenic margin and the nephrosplenic ligament (Röcken et al., 2005).

CASE REPORT

History

A six-year-old Quarter horse mare (bodyweight 366 kg) was presented with colic signs to the Department of Large Animal Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University. The signs of colic had started four hours before presentation and intravenous treatment consisted of scopolamine butylbromide and metamizole sodium (5mL/100kg BW, Buscopan® Compositum Ad Us. Vet., Boehringer Ingelheim) and flunixin meglumine (1.1mg/kg BW, Finadyne®, Intervet). Also five litres of paraffin oil had been administered via nasogastric tube. Since the colic signs persisted, the horse was referred.

Clinical findings

At presentation, the horse was dull, but temperature, respiratory rate and hematocrit were normal. The heart rate was slightly increased (54 beats/min). The lumbar reflex was positive. Abdominal auscultation and percussion revealed puddle sounds in the right flank and gas bilaterally. On rectal examination, dorsal displacement of the left colon over the nephrosplenic ligament, left colon impaction and gas in the cecum were detected. On ultrasound examination, the left kidney was not visible but reverberation artefacts were found instead. The dorsal splenic border was pushed medially by the colon. The stomach was displaced ventrally but there was no reflux. The small intestines were mildly dilated but still contractile.

Therapy

At the clinic, 45µg/kg BW phenylephrine hydrochloride (Phenylephrine 15%® eye drops, Théa Pharma) dissolved in 1 L of saline solution (0.9% NaCl, Braun) was administered over 15 minutes while the horse was hand-walked. After receiving half of the dose, the horse started showing bilateral epistaxis, started to cough, to sweat and also started to tremble. On ultrasound examination, comet-tail artefacts were found in the caudodorsal part of the lungs suggesting pulmonary hemorrhage. Phenylephrine infusion was immediately terminated. Intranasal oxygen therapy was started and 10mg/kg BW tranexamic acid (Exacyl®, Sanofi) diluted in 1L of saline (0.9% NaCl, Braun) was administered intravenously. Over the next ten minutes, epistaxis gradually resolved. Over the next two days, the horse received crystalloids, was hand-walked and was not allowed to eat.

On ultrasound examination, one day after phenylephrine treatment, the left kidney could be detected.

Comet-tail artefacts were still present at the level of the caudodorsal lung field. One day later, the rectal examination and abdominal ultrasound were normal. Small amounts of hay were given over the next two days. The hematocrit was checked every four hours after the epistaxis and remained within normal limits. Also the temperature remained normal. Five days after initial treatment, the horse could leave the clinic. It was advised to keep the horse at rest for one month. The horse had a full recovery.

DISCUSSION

There is evidence that the administration of phenylephrine in horses older than 15 years can lead to fatal hemorrhage (Frederick et al., 2010). The current case report highlights however, that also young horses may develop hemorrhage and that this risk should be taken into account when treating horses with nephrosplenic entrapment.

Phenylephrine is an α 1-adrenergic sympathomimetic (Baker et al., 2011) used in horses to treat nephrosplenic entrapment of the colon in combination with exercise. The effect of phenylephrine is based on inducing vasoconstriction in vascular beds (Hardy et al., 1994) and a contraction of the spleen (Frederick et al., 2010; Baker et al., 2011). The smaller size of the contracted spleen helps the colon to regain its normal position (Hardy et al., 1994). Side effects include sweating in the cervical area, restlessness, urticaria, bradycardia, hypertension, second-degree atrioventricular block, ventricular premature contractions, atrial fibrillation and the risk for fatal hemorrhage, especially in old horses (Hardy et al., 1994; van Harreveld et al., 1999; Frederick et al., 2010; Compostella et al., 2012; Fultz et al., 2013).

As an injectable phenylephrine pharmaceutical formulation is not available in some countries, epinephrine (adrenaline) (α 1-, α 2- en β - adrenergic agonist) has been used to induce contraction of the spleen and has proven to be efficient (Deniau et al., 2013). In contrast to phenylephrine, adrenaline shows α - and β -adrenergic activity. It induces a stronger vasoconstriction (Palm and Hellenbrecht, 1992 in Venner et al., 2001; Venner et al., 2001), an increase in arterial blood pressure and, due to the effect on β -receptors, also vasodilatation of the arterioles of the muscles and bronchodilation (Bentz, 1982). According to Venner et al. (2001), the effect on blood vessels in the muscle is beneficial in horses with colic because of a decreased bloodflow in the muscle due to shock. Negative side effects of adrenaline administration are the occurrence of second-degree atrioventricular block, ventricular premature contractions, sweating and tachycardia (Venner et al., 2001).

In the study of Frederick et al. (2010), phenylephrine administration in horses older than 15 years of age showed per year of age a 1.4 times increased risk to develop hemorrhage compared to younger horses (Frederick et al., 2010). Four of the five horses with

hemorrhage immediately following phenylephrine treatment died or were euthanized. The clinical signs included epistaxis, cough or even hemoptysis, weakness, shaking, sweating and collapsing (Frederick et al., 2010). On necropsy, large volumes of blood could be found in the thorax or abdomen but only in one case the ruptured blood vessel (a. uterina) was found (Frederick et al., 2010).

Epistaxis also occurred in the horse mentioned in this case report and seemed to be related to pulmonary hemorrhage. The bleeding probably occurred in the caudodorsal part of the lungs, the same location as in exercise-induced pulmonary hemorrhage (EIPH) in athletic horses, as numerous comet-tail artefacts were found on ultrasound of this region. EIPH occurs especially in racehorses, due to the increased transmural pressure between the alveolar lumen and the inside of the capillaries (Hinchliff, 2014).

As phenylephrine treatment is mainly known to have a higher risk in horses older than 15 years (Frederick et al., 2010; Bliklager, 2010), this treatment is still used in younger horses. However, Compostella et al. (2012) described a case of a nine-year-old mare, which was treated with phenylephrine and developed an acute hemoperitoneum after treatment. The horse was treated with a 20 mg phenylephrine in 500 ml sodium chloride solution over 30 minutes, which corresponds to about 45 μ g/kg, and was lunged for 20 minutes. Forty-five minutes after returning to the stable, the horse was extremely painful even though the displaced colon had returned to its normal position. On ultrasound examination, free swirling heterogeneous fluid was visible in the ventral abdomen. An exploratory laparotomy confirmed hemoperitoneum but the origin of the bleeding could not be found.

In human medicine, the use of phenylephrine has been avoided in patients with arteriosclerosis, possibility of pre-existing myocardial disease and peripheral and cerebral vascular disease, which include a fragile peripheral vascular system that isn't able to handle the increase in blood pressure induced by phenylephrine (Compostella et al., 2012). Age-related arteriosclerosis and decreased vessel compliance play an important role. Similar aged-related vascular changes might explain phenylephrine-induced vascular rupture in horses although the effect of ageing on the equine vasculature has not been defined yet (Frederick et al., 2010). It has been reported that older mares have a higher risk to develop fatal hemorrhage because of rupture of the external iliac, middle uterine or utero-ovarian arteries (Sellon, 2004). On histological examination, the uterine arteries of aged and multiparous mares show smooth muscle cell atrophy with fibrosis (Ueno et al., 2010). Grüniger et al. (1998) mentioned the occurrence of perivascular and intimal sclerosis in the vessels of older maiden mares, which appeared to be equal to "pregnancy-sclerosis" in other species. This includes atrophy in the media, elastosis and fibrosis in the media, intima and adventitia, calcification in the media and disruption of the

membrana elastica interna (Grüninger et al., 1998).

Age-related vascular wall changes may lead to impaired adaptation to a sudden increase in blood pressure and an increased risk of rupture. This could be an explanation for the occurrence of hemorrhage after treatment with phenylephrine. Non-invasive (ultrasound) techniques to assess arterial wall stiffness are applied in human patients and should also be developed for horses.

The horse in this study was treated with tranexamic acid, a lysine analogue that inhibits plasminogen activator, decreasing plasmin formation, and stimulates the release of alfa2-antiplasmin from endothelial cells. As such, hemorrhage is prevented or stopped by inhibiting the breakdown of clots after they have formed.

CONCLUSION

Despite the young age of the horse described in this case report, phenylephrine-induced hemorrhage occurred. Although conservative therapy of a left dorsal displacement of the large colon by phenylephrine administration is often successful, one should be aware of an associated risk for hemorrhage. Although especially old horses (>15 years) present an increased risk for vascular rupture, on rare occasions, it may also be seen in younger animals.

REFERENCES

- Baker W. T., Frederick J., Giguere S., Lynch T. M., Lehmkuhl H. D., Slone D. E. (2011). Reevaluation of the effect of phenylephrine on resolution of nephrosplenic entrapment by the rolling procedure. *Veterinary Surgery* 40, 825-829.
- Bentz H. (1982). Sympathikomimetica. In: G. Veb (editor). *Veterinärmedizinische Pharmakologie*. Ficher Verlag Jena. 172-179
- Blikslager A. T. (2010). Disorders of the gastrointestinal system: obstructive disorders of the gastrointestinal tract. In: S. M. Reed, W. M. Bayly, D. C. Sellon (editors). *Equine Internal Medicine*. Third edition editie, Saunders Elsevier Philadelphia USA, 890-891.
- Bollwein H., Weber F., Woschee L., Stolla R. (2004). Transrectal Doppler sonography of uterine and umbilical blood flow during pregnancy in mares. *Theriogenology* 61, 499-509.
- Compostella F., Roberts V., Tremaine W. (2012). Haemobdomen and colitis following a colon displacement in a 9-year-old Thoroughbred mare. *Equine Veterinary Education* 24, 563-568.
- Deniau V., Depecker M., Bizon-Mercier C., Couroucé-Malblanc A. (2013). Influence of detomidine and xylazine on spleen dimensions and on splenic response to epinephrine infusion in healthy adult horses. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia* 40, 375-381.
- Eades S., and Waguespack R. (2006). The gastrointestinal and digestive system. In: A. J. Higgins, and J. R. Snyder (editors). *The Equine Manual*. Elsevier Philadelphia USA. 572-574.
- Frederick J., Giguère S., Butterworth K., Pellegrini-Masini A., Casa-Dolz R., Turpin M. M. (2010). Severe phenylephrine-associated hemorrhage in five aged horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 237, 830-834.
- Fultz L. E., Peloso J. G., Adams A. R. (2013). Comparison of phenylephrine administration and exercise versus phenylephrine administration and a rolling procedure for the correction of nephrosplenic entrapment of the large colon in horses: 88 cases (2004-2010). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 242, 1146-1151.
- Grüninger B., Schoon H.-A., Schoon D., Menger S., Klug E. (1998). Incidence and morphology of endometrial angiopathies in mares in relationship to age and parity. *Journal of Comparative Pathology* 119, 293-309.
- Hackett E. S. (2013). Specific cause of colic: Nephrosplenic ligament entrapment. In: L. L. Southwood (editor). *Practical Guide to Equine Colic*. First edition, John Wiley and Sons, Inc. USA. 219-220.
- Hardy J., Bednarski R. M., Biller D. S. (1994). Effect of phenylephrine on hemodynamics and splenic dimensions in horses. *American Journal Veterinary Research* 55, 1570-1578.
- Hinchcliff K. W. (2014). Exercise-induced pulmonary hemorrhage (EIPH). In: K. W. Hinchcliff, A. J. Kaneps, and R. J. Geor (editors). *Equine Sports Medicine and Surgery*. Elsevier Philadelphia USA. 633-647.
- Hines S. (2010). Clinical approach to commonly encountered problems: colic. In: S. M. Reed, W. M. Bayly, and D. C. Sellon (editors). *Equine Internal Medicine*. Third edition, Saunders Elsevier Philadelphia USA, 111.
- Kalsbeek H. (1989). Further experiences with non-surgical correction of nephrosplenic entrapment of the left colon in the horse. *Equine Veterinary Journal* 21, 442-443.
- Oikawa M., Katayama Y., Yoshihara T., Kaneko M., Yoshikawa T. (1993). Microscopical characteristics of uterine wall arteries in barren aged mares. *Journal of Comparative Pathology* 108, 411-415.
- Palm D., Hellenbrecht D. (1992). Pharmakologie noradrenerger und adrenerger Systeme. In: W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, and K. Starke (editors). *Pharmakologie und Toxikologi*. Sixth edition, Wissenschaftsverlag Mannheim, 152-165.
- Röcken M., Schubert C., Mosel G., Litzke Lutz F. (2005). Indications, surgical technique and long-term experience with laparoscopic closure of the nephrosplenic space in standing horses. *Veterinary Surgery* 34, 637-641.
- Santschi E., Slone D. J., Frank W. (1993). Use of ultrasound in horses for diagnosis of left forsal displacement of the large colon and monitoring its nonsurgical correction. *Veterinary Surgery* 22, 281-284.
- Sellon D. C. (2004). Disorders of the hematopoietic system. In: S. M. Reed, and D. C. Sellon, *Equine Internal Medicine*. Second edition, Elsevier, 721-768.
- Ueno T., Nambo Y., Tajima Y., Umemura T. (2010). Pathology of the lethal peripartum broad ligament haematoma in 31 Thoroughbred mares. *Equine Veterinary Journal* 42, 529-533.
- van Harreveld P., Gaughan E. V. (1999). A retrospective analysis of left dorsal displacement of the large colon treated with phenylephrine hydrochloride and exercise in 12 horses (1996-98). *New Zealand Veterinary Journal* 47, 109-111.
- Venner M., Furkert-Korsa B., Deegen E. (2001). Zur Wirkung von Adrenalin auf die Milzgröße beim Pferd. *Pferdeheilkunde* 17, 135-140.

De hond als kankermodel in de zoektocht naar nieuwe therapeutische alternatieven

^{1,2*}E. Abma, ^{2,3*}L. Cicchelerio, ^{1,2}H. de Rooster, ^{1,2}S. Daminet, ^{2,3}N.N. Sanders

¹Vakgroep Geneeskunde en Klinische Biologie van de Kleine Huisdieren, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, België

²Kankeronderzoeksinstituut CRIG, Gent, België

³Vakgroep Voeding, Genetica en Ethologie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, België

*De bijdrage van beide auteurs is gelijkwaardig

hilde.derooster@ugent.be

SAMENVATTING

In het kankeronderzoek wordt het knaagdierkankermodel beschouwd als de standaard. De translatie van onderzoeksresultaten van knaagdier naar mens is echter verre van optimaal en het wordt dan ook aanbevolen om de werkzaamheid van nieuwe kankergeneesmiddelen te bevestigen bij hogere diersoorten vooraleer humane studies worden gestart. Honden met spontane kanker zijn de perfecte kandidaten. De histologische, biologische en genetische achtergrond van kanker is beter vergelijkbaar tussen honden en mensen dan tussen knaagdieren en mensen. Tevens zijn de tumorontwikkeling en de interactie tussen de tumor, de gastheer en de micro-omgeving van de tumor analoog aan die bij de mens. De diagnostische en behandelingsmogelijkheden voor de hond zijn overeenkomstig met die voor de mens, terwijl de progressie van kanker bij honden snel genoeg is om binnen een aanvaardbare termijn resultaten te bekomen. Tenslotte is het reglementair gezien makkelijker om honden op te nemen in klinische onderzoeken dan humane patiënten, wat uitgebreide mogelijkheden voor onderzoek verschaft. De hond zelf heeft bovendien ook baat bij deelname aan klinische studies omdat deze een bijkomende kans op genezing kunnen bieden.

ABSTRACT

In cancer research, rodent cancer models are a standard research tool. However, translation of cancer research data from rodent to man is far from optimal. Hence, it is recommended that the efficacy of novel cancer drugs is confirmed in higher animal species before human trials are initiated. Pet dogs with spontaneous cancer are the perfect candidates in every respect. Dogs share a similar histologic, biologic and genetic cancer background significantly closer than the relationship between rodent and man. Furthermore, the development and interaction between tumor, host and tumor microenvironment is comparable to those in humans. There are corresponding diagnostic and treatment options available for dogs and humans, while the progression of cancer in dogs is fast enough to obtain results within a reasonable period of time. Lastly, pet dogs have a broader access to clinical trials than humans, enabling extensive research opportunities. Moreover, the dog also benefits from participation in clinical studies, since these studies offer an additional treatment option, and hence an additional chance of being cured.

KNAAGDIERKANKERMODELLEN

Knaagdierkankermodellen worden in kankeronderzoek beschouwd als het standaard model en bieden een welbekende basis voor het testen van de toxiciteit, de potentie en de therapeutische doeltreffendheid van nieuwe kankertherapeutica (Riccardo et al., 2015). Knaagdieren zijn populair als kankermodel vanwege een brede waaier aan voordelen. De meeste onder-

zoeksmethoden zijn uitermate toegespitst op knaagdieren. De overgrote meerderheid van de beschikbare antistoffen zijn gevalideerd voor gebruik bij knaagdieren. Daarnaast bieden inteeltlijnen een zeer goede standaardisatie en is er de mogelijkheid om tumoren te laten ontwikkelen uit kankercellen afkomstig van dieren van dezelfde lijn. Daarenboven zijn knaagdieren makkelijk en goedkoop te huisvesten en onderhouden. Maar de translatie van kankeronderzoek van

knaagdier naar mens blijkt vaak verre van optimaal. Slechts een derde van de meest succesvolle knaagdieronderzoeken wordt effectief opgenomen in humane klinische studies (Hackam en Redelmeier, 2006; Mak et al., 2014) en ondanks succesvolle preklinische proeven in knaagdiermodellen faalt 85% van deze proeven in daaropvolgende humane klinische studies. Het gros van deze falende proeven beslaat het onderzoek naar kankertherapeutica (Arrowsmith, 2011).

Er wordt verondersteld dat dergelijke proeven falen bij humane patiënten omwille van een grotere concentratie aan circulerende immunosuppressieve cytokinen en de aanwezigheid van verscheidene immunosuppressieve checkpoints bij de mens die mogelijk minder aanwezig zijn bij knaagdieren (Yaddanapudi et al., 2013). Daarnaast is er een verschil in werking van zowel de aangeboren als verworven immuniteit tussen mens en knaagdier. Dit omvat verschillen in leukocyten, Toll-like-receptoren, natural killer-cel, inhibitorische receptoren, Fc-receptoren, immunoglobulinen, componenten van de B-cel- en T-cel-sig-naal-cascade, γ d T-cellen, cytokinen en cytokine receptoren, Th1/Th2-differentiatie, de antigen-presenterende functie van endotheliale cellen en tot slot chemokinen en de expressie van chemokinereceptoren (Mestas en Hughes, 2004). Een ander zeer belangrijk feit is dat de tumoren bij knaagdiermodellen heel vaak artificieel worden geïnduceerd, ofwel door middel van injectie met chemicaliën, ofwel door middel van inoculatie met gekweekte kankercellen. Dit verschilt sterk van het ontstaan van een spontane kanker, dat een langzaam en ingewikkeld proces is. Daarnaast zijn de inteelt-knaagdierlijnen niet volledig immunocompetent, waardoor deze modellen de complexiteit van spontane kankers niet kunnen benaderen. Door deze inherente verschillen in kankerontwikkeling tussen knaagdierkankermodellen en humane patiënten kunnen knaagdierkankermodellen het extreem complexe proces van humane carcinogenese niet perfect weerspiegelen (Mak et al., 2014). Als gevolg hiervan hebben experimentele testen bij knaagdierkankermodellen een zeer lage voorspellende waarde wat betreft de doeltreffendheid van antitumorale behandelingen bij mensen (Pang en Argyle, 2009; Denies en Sanders, 2012; Pinho et al., 2012). Dit leidt tot dure en weinig efficiënte fase I-onderzoeken bij mensen, wat de vraag doet rijzen naar een alternatief en intermediair dierlijk model voor humane oncologische patiënten. Na een initiële evaluatie met positieve resultaten bij knaagdiermodellen wordt dan ook aangeraden om therapeutische agentia verder te evalueren bij hogere diersoorten (Riccardo et al., 2015).

DE HOND ALS KANKERMODEL

Sinds 1976 worden verscheidene klinische proeven uitgevoerd op honden met spontane kanker waarbij de resultaten een meerwaarde hebben geboden voor de

informatie die reeds vergaard werd uit de meer traditionele onderzoeksvormen, zoals knaagdiermodellen en humane klinische proeven (Benjamini et al., 1976). Klinische proeven bij honden hebben onderzoekers in staat gesteld om informatie te bekomen die tot dan toe moeilijk of onmogelijk te vergaren was bij knaagdiere-n of humane patiënten (Paoloni en Khanna, 2008).

Meer en meer wordt duidelijk dat er biologische, praktische en reglementaire argumenten zijn voor het gebruik van honden met spontane kanker als een intermediair model in humaan kankeronderzoek.

Biologische argumenten

Vanuit biologisch standpunt bieden klinische proeven met honden verscheidene voordelen voor het humane kankeronderzoek. Naast het feit dat tumoren bij honden ontstaan in aanwezigheid van een werkend immuunsysteem, is ook de biologische, histologische en genetische achtergrond van kanker veel beter vergelijkbaar tussen honden en mensen dan tussen knaagdieren en mensen (Lindblad-Toh et al., 2005).

Aangezien kanker bij honden spontaan ontstaat, zijn de tumorontwikkeling en de interactie tussen de tumor, de gastheer en de micro-omgeving van de tumor vergelijkbaar met deze bij mensen (Paoloni en Khanna, 2008). Het spectrum van kanker bij de hond is even divers als bij de mens en de initiatie en progressie ervan worden beïnvloed door gelijkaardige factoren, waaronder leeftijd, geslacht, voortplantingsstatus, voeding en omgevingsfactoren (Hayes en Fraumeni, 1977; Mukaratirwa et al., 2005; Olson 2007). Daarenboven resulteert de intratumorale (cel-tot-cel) heterogeniteit van deze kankers in dezelfde dodelijke eigenschappen als die van humane kankers, waaronder verworven therapieresistentie, herval en metastasering (Paoloni en Khanna, 2008).

Bij verschillende tumoren werd aangetoond dat er overtuigende histologische gelijkenissen bestaan tussen kankers bij hond en mens. Histologische analogie werd gevonden in melanomen, non-hodgkinlymfomen, leukemie, osteosarcomen, wekedelensarcomen en in prostaat-, mamma-, long-, hoofd-, nek- en blaas-carcinomen (Paoloni en Khanna, 2008).

Daarnaast zijn de genetische moleculaire veranderingen die kanker aansturen vrijwel identiek bij honden en mensen (Lindblad-Toh et al., 2005; Paoloni en Khanna, 2008). Dit werd ondertussen aangetoond bij lymfomen, osteosarcomen, melanomen, gliomen en wekedelensarcomen (Vail en McEwen, 2000; Paoloni en Khanna, 2008; Rankin et al., 2012) maar is allicht ook voor de meeste andere kankertypes het geval. Alhoewel er geargumenteed wordt dat hondenpopulaties meer inteelt bevatten dan menspopulaties, werd er reeds aangetoond dat de genetische diversiteit voor een bepaald tumortype in beide populaties gelijkaardig zijn (Pang en Argyle, 2009).

Deze overeenkomsten hebben als gevolg dat de reactie op therapie bij de hond gelijkaardig is aan

de reactie op therapie bij de mens en aldus een zeer hoge voorspellende waarde heeft (Paoloni en Khanna, 2008).

Praktische argumenten

Vanuit praktisch standpunt zijn gelijkaardige diagnostische en behandelingsmethoden mogelijk voor honden en mensen. Chirurgische interventies, medische beeldvorming en staalname van weefsels en/of bloed bij honden zijn vergelijkbaar met die bij humane patiënten (Vail en McEwen, 2000; Pinho et al., 2012). Het huidige wetenschappelijke klimaat is gunstig voor klinisch onderzoek op honden vanwege de steeds toenemende diersoortspecifieke onderzoeksmethoden (Vail en McEwen, 2000; Pinho et al., 2012; Khanna et al., 2009) en toename van diergeneeskundige infrastructuur die voldoen aan de strenge normen voor 'good clinical practice' (Khanna et al., 2009).

Vergeleken met onderzoek bij humane patiënten is klinisch onderzoek bij honden zeer tijdbesparend. Een aantal kankertypes, zoals osteosarcomen en hersentumoren, komt vaker voor bij honden dan bij mensen; dit leidt tot een hoger aantal patiënten die gerekruteerd kunnen worden voor klinisch onderzoek en aldus tot het sneller bekomen van resultaten. Daarenboven is de progressie van kanker bij honden enerzijds traag genoeg om reactie op de therapie betrouwbaar te kunnen vergelijken en anderzijds snel genoeg om resultaten te bekomen binnen een aanvaardbare termijn (Vail en McEwen, 2000 ; Pinho et al., 2012). De gouden standaard voor de evaluatie van therapeutisch kankeronderzoek is de "overall survival", en het relatief korte verloop van kanker bij honden laat een doeltreffende en tijdige beoordeling toe van nieuwe kankertherapieën (Paoloni en Khanna, 2008 ; Olin et al., 2014). Terwijl de beoordeling van het ziektevrij-interval of de overlevingsduur binnen humane onderzoeken vaak meerdere, soms tot tientallen jaren beslaat, neemt het verkrijgen van dezelfde informatie bij klinisch onderzoek op honden veel minder tijd in beslag, in een aantal gevallen slechts enkele maanden (Gabai et al., 2014).

Al deze factoren maken het mogelijk om klinische proeven met voldoende statistische 'power' te kunnen ontwerpen (Vail en McEwen, 2000 ; Rankin et al., 2012). Nog een niet onbelangrijk voordeel van klinische proeven op honden is de lagere kostprijs dan van humane klinische proeven (Vail en McEwen, 2000 ; Olin et al., 2014).

Niettemin blijven de voordelen van het klinisch onderzoek bij honden niet enkel beperkt tot het vormen van een fundering voor humaan kankeronderzoek. Vooralsnog zijn de behandelingsmethoden in de veterinaire oncologie eerder beperkt. Klinische studies kunnen een extra kans op genezing bieden bij honden die uitbehandeld zijn of bij honden waarvan de eigenaars kostenbeperkt zijn. Veel eigenaars van honden met kanker willen de beste optie voor hun huisdier en zijn bereid om deel te nemen aan klinische

onderzoeken. Hun bijdrage in het voordeel van de veterinaire en humane medische wetenschappen wordt over het algemeen als zeer positief beschouwd. Zelfs indien de experimentele behandeling onvoldoende curatief effect teweegbrengt, appreciëren de eigenaars de grondige opvolging en begeleiding van hun huisdier tijdens een klinische studie. Hierdoor kunnen de onderzoekers vaak rekenen op uitgesproken therapietrouw, het terugkeren voor regelmatige opvolging, de toelating tot biopsie en zelfs autopsie (Vail en McEwen, 2000).

Reglementair

Vanuit reglementair standpunt is het makkelijker om honden te laten deelnemen aan klinische studies dan humane patiënten. Bij humane patiënten wordt de toegang tot klinische onderzoeken enkel toegestaan in refractaire gevallen. In de diergeneeskunde is dit niet het geval. Elke patiënt mag deelnemen wanneer er door de eigenaar een voorgelichte toestemming wordt ondertekend en er door de onderzoekers toestemming van de ethische en de deontologische commissie werd bekomen. Dit laat toe om nieuwe therapeutische mogelijkheden te evalueren in de vroegste fase van kanker maar ook in gevallen van minimaal overblijvende ziekte, bijvoorbeeld na chirurgie of chemotherapie (Vail en McEwen, 2000). Translationeel onderzoek kan gefaciliteerd worden door een goede samenwerking tussen diergeneeskunde en humane geneeskunde en aldus kunnen dure fase I-onderzoeken bij humane patiënten geoptimaliseerd of zelfs vermeden worden.

Ervaring tot nu toe

Een goede samenwerking tussen veterinaire en humane onderzoeksinitiatieven heeft al geleid tot de ontwikkeling van een vaccin met een adenovirale vector gericht tegen dendritische cellen (Thacker et al., 2009), nieuwe lidmaat-sparende technieken bij patiënten met osteosaroom (Paoloni en Khanna, 2008), de inhalatie van cytokinen bij de behandeling van humane patiënten met pulmonaire metastasen (Paoloni en Khanna, 2008) en een DNA-vaccin voor melanomen bij honden (Oncept®, Merial, VS), waarvan de doeltreffendheid en veiligheid geleid heeft tot verdergezet klinisch onderzoek bij humane patiënten met melanomen (Gabai et al., 2014).

Natuurlijk is klinisch onderzoek op honden met kanker niet enkel bevorderlijk voor de ontwikkeling van nieuwe kankerbehandelingen, het draagt ook bij tot het onderzoek van milieurofactoren, kankerbiologie en -progressie en de identificatie van kanker-geassocieerde genen (Paoloni en Khanna, 2008).

Zowel op biologisch, praktisch en reglementair vlak is de hond met spontane kanker een ideaal intermediair diermodel voor humane oncologische patiënten.

REFERENTIES

- Arrowsmith J. (2011). Trial watch: phase III and submission failures: 2007-2010. *Nature Reviews Drug Discovery* 10, 87.
- Benjamini E, Theilen GH, Torten M, Fong S, Crow S, Hennes AM. (1976). Tumor vaccines for immunotherapy of canine lymphosarcoma. *Annals of the New York Academy of Sciences* 277, 305-312.
- Denies S, Sanders NN. (2012). Recent progress in canine tumor vaccination: potential applications for human tumor vaccines. *Expert Review of Vaccines* 11, 1375-1386.
- Gabai V, Venanzi FM, Bagashova E, Rud O, Mariotti F, Vullo C, Catone G, Sherman MY, Concetti A, Chursov A, Latanova A, Shcherbinina V, Shifrin V, Shneider A. (2014). Pilot study of p62 DNA vaccine in dogs with mammary tumors. *Oncotarget* 5, 12803-12810.
- Hackam DG, Redelmeier DA. (2006). Translation of research evidence from animals to humans. *Journal of the American Medical Association* 296, 1731-1732.
- Hayes HM, Jr., Fraumeni JF, Jr. (1977). Epidemiological features of canine renal neoplasms. *Cancer Research* 37, 2553-2556.
- Khanna C, London C, Vail D, Mazcko C, Hirschfeld S. (2009). Guiding the optimal translation of new cancer treatments from canine to human cancer patients. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 15, 5671-5677.
- Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS, Karlsson EK, Jaffe DB, Kamal M, Clamp M, Chang JL, Kulbokas EJ, 3rd, Zody MC. (2005). Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 438, 803-819.
- Mak IW, Evaniew N, Ghert M. (2014). Lost in translation: animal models and clinical trials in cancer treatment. *American Journal of Translational Research* 6, 114-118.
- Mestas J, Hughes CC. (2004). Of mice and not men: differences between mouse and human immunology. *Journal of Immunology* 172, 2731-2738.
- Mukaratirwa S, Chipunza J, Chitanga S, Chimonyo M, Bhebhe E. (2005). Canine cutaneous neoplasms: prevalence and influence of age, sex and site on the presence and potential malignancy of cutaneous neoplasms in dogs from Zimbabwe. *Journal of the South African Veterinary Association* 76, 59-62.
- Olin MR, Pluhar GE, Andersen BM, Shaver R, Waldron NN, Moertel CL. (2014). Victory and defeat in the induction of a therapeutic response through vaccine therapy for human and canine brain tumors: a review of the state of the art. *Critical Reviews in Immunology* 34, 399-432.
- Olson PN. Using the canine genome to cure cancer and other diseases. *Theriogenology* 68, 378-381.
- Pang LY, Argyle DJ. (2009). Using naturally occurring tumours in dogs and cats to study telomerase and cancer stem cell biology. *Biochimica et biophysica acta* 1792, 380-391.
- Paoloni M, Khanna C. (2008). Translation of new cancer treatments from pet dogs to humans. *Nature Reviews Cancer* 8, 147-156.
- Pinho SS, Carvalho S, Cabral J, Reis CA, Gartner F. (2012). Canine tumors: a spontaneous animal model of human carcinogenesis. *Translational research: the Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 159, 165-172.
- Rankin KS, Starkey M, Lunec J, Gerrand CH, Murphy S, Biswas S. (2012). Of dogs and men: comparative biology as a tool for the discovery of novel biomarkers and drug development targets in osteosarcoma. *Pediatric Blood & Cancer* 58, 327-333.
- Riccardo F, Aurisicchio L, Impellizeri JA, Cavallo F. The importance of comparative oncology in translational medicine. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 64, 137-148.
- Thacker EE, Nakayama M, Smith BF, Bird RC, Muminova Z, Strong TV, Timares L, Korokhov N, O'Neill AM, de Gruijl TD, Glasglow JN, Tani K, Curiel DT. (2009). A genetically engineered adenovirus vector targeted to CD40 mediates transduction of canine dendritic cells and promotes antigen-specific immune responses in vivo. *Vaccine* 27, 7116-7124.
- Vail DM, MacEwen EG. (2000). Spontaneously occurring tumors of companion animals as models for human cancer. *Cancer Investigation* 18, 781-792.
- Yaddanapudi K, Mitchell RA, Eaton JW. (2013). Cancer vaccines: Looking to the future. *Oncoimmunology* 2, e23403.

VOEDINGSSUPPLEMENTEN BIJ PAARDEN

VRAAG

Welke supplementen hebben bij paarden wel-degelijk nut en over welke wordt er onzin verteld? Hoe worden voedingssupplementen het best wel of niet gebruikt? Hoe kunnen we de nood aan supplementen monitoren via bijvoorbeeld bloedonderzoek?

ANTWOORD

Alles hangt hier af van het paard in kwestie. Een gezond paard zal bijvoorbeeld zelf in zijn vitamine C-behoefte kunnen voorzien; dit wordt gesynthetiseerd in de lever. Een paard met leverproblemen, chronische luchtwegobstructie of verminderde weerstand kan baat hebben bij extra vitamine C-supplementatie.

Wat vaststaat, is dat een rantsoen op basis van louter ruwvoer de vitaminen- en mineralenbehoefte van een paard niet zal dekken. Ook paarden die naast ruwvoeder louter zuiver graan krijgen (gerst, geplette haver, maisvlokken, etc.) zullen bepaalde vitaminen-/mineralentekorten ontwikkelen. Aan deze rantsoenen zal dus een supplement toegevoegd moeten worden. In dit geval wordt er vaak voor gekozen om te werken met een algemeen vitaminen/mineralensupplement dat meteen alles bevat, zoals Cavalor Nutri Plus, Metazoa SuperFit Broxxx, Pavo VitalComplete, Vitalbix Daily Complete. Indien ervoor gekozen wordt om toch verschillende supplementen te combineren, dan dient er steeds op gelet te worden dat deze wel degelijk complementair zijn aan elkaar. Met een combinatie van bijvoorbeeld een vitamine E/seleniumsupplement, een algemeen vitaminen/mineralensupplement en een supplement voor de spieren, wordt een risico op intoxicatie met selenium gecreëerd gezien selenium waarschijnlijk in elk van deze drie supplementen aanwezig zal zijn. Er wordt steeds aangeraden om vitaminen/mineralensupplementen niet in de vorm van een kuur toe te dienen, maar deze dagelijks te supplementeren zodoende dat het rantsoen te allen tijde volledig uitgebalanceerd kan worden.

Aan de hand van een bloedonderzoek bepalen of een paard nood heeft aan een vitamine/mineralensup-

plement is niet de beste manier van aanpak. Vooreerst worden bloedwaarden van verschillende nutriënten strikt gereguleerd door hormonen, i. e. het homeostase-principe. Daardoor zullen tekorten of excessen niet meteen leiden tot een verhoogde of gereduceerde concentratie in het bloed, tenzij deze uiteraard zeer uitgesproken zouden zijn. In dat geval gaan ze echter ook vaak gepaard met klinische symptomen. Daarnaast kunnen dieren met klinische symptomen die wijzen op een bepaald tekort, perfect normale bloedwaarden hebben. Zo reflecteert de plasma- of serum-calciumconcentratie bijvoorbeeld de diëtaire calciumname al helemaal niet meer. Een paard met een diëtair calciumtekort zal calcium uit het eigen beendergestel halen om in zijn behoefte te voorzien. Daardoor blijft de bloedcalciumconcentratie binnen de referentiewaarden.

Daarnaast worden de bloedparameters door meer dan enkel de diëtaire opname van dat bepaald vitamine of mineraal beïnvloed. Een daling in de plasma-zinkconcentraties bijvoorbeeld wordt niet alleen bij te lage diëtaire zinkopname gezien, maar ook bij chronische ontstekingsprocessen of uremie. Plasma-vitamine E is dan wel weer een sensitieve indicator voor diëtaire vitamine E-opname (op voorwaarde uiteraard dat het bloedstaal correct genomen en bewaard werd voor verwerking), al dient hier opgemerkt te worden dat dit gehalte kan fluctueren over de dag heen.

De gouden standaard blijft hier zodoende toch nog steeds de rantsoenanalyse, waarbij de nutriënten die het paard via zijn huidige rantsoen opneemt tegenover de behoeften van het paard uitgezet wordt. Voor meer informatie over de specifieke behoeften van een paard of pony kan verwezen worden naar het tabellenboek 'voeding voor paarden en pony's' dat uitgegeven werd in september 2013 door het Centraal VeevoederBureau.

Dierenarts- Resident ECVCN W. Wambacq
 Vakgroep Voeding, Genetica en Ethologie,
 Dienst Paardenvoeding,
 Faculteit Diergeneeskunde (Universiteit Gent)
 Heidestraat 19, B-9820 Merelbeke
 dienstpaardenvoeding@ugent.be
 www.dienstpaardenvoeding.be

VITAMINE A-SUPPLEMENTATIE BIJ KANARIES

VRAAG

“Hoe supplementeer ik op een veilige manier vitamine A aan kanaries?”

ANTWOORD

Vitamine A (retinol) behoort net zoals de vitaminen D, E en K tot de vetoplosbare vitaminen. Ze is vooral van belang bij weefselherstel en bescherming van epithelia, regulatie van genexpressie, lichaamsgroei,

zicht en voortplanting (McDonald et al., 2011). Deze vitamine wordt opgenomen vanuit de voeding. Voornamelijk producten van dierlijke oorsprong zijn rijk aan vitamine A. Plantaardig materiaal is doorgaans vrij arm aan vitamine A. Carotenoiden, natuurlijke vetoplosbare kleurstoffen, zijn in meerdere mate aanwezig in plantaardig materiaal (McGraw en Nogare, 2004) en enkele fungeren als pro-vitamine A. Ter hoogte van de darm kan ongeveer 10% van deze carotenoiden omgezet worden in vitamine A en daar opgenomen worden

(McDonald et al., 2011). Uiteindelijk wordt het opgeslagen in de lever. De behoefte aan vitamine A is afhankelijk van de leeftijd en reproductiestatus van de vogel. Zo hebben vrouwelijke vogels tijdens de legperiode een hogere behoefte.

De voeding van kanaries (*Serinus canaria*) bestaat doorgaans hoofdzakelijk uit een commerciële zadenmengeling, eventueel aangevuld met groenvoer. Sommige samenstellingen zijn tegenwoordig wel verrijkt met vitamine A, maar dit is een minderheid van de te verkrijgen zadenmengelingen. De manier van voeden maakt dus dat kanaries slechts een beperkte hoeveelheid vitamine A na omzetting van carotenoiden kunnen opnemen (Zwart, 1978; Heisler et al., 1997) en maakt supplementatie noodzakelijk.

In de huidige literatuur is er geen consensus over de aanbevolen hoeveelheid vitamine A in de voeding voor kanaries. Wel is het duidelijk dat recessief witte kanaries een hogere behoefte hebben dan 'normaal' gekleurde kanaries. Dit daar deze kanaries door een genetisch defect niet in staat zijn om diëtaire carotenoiden op te nemen en om te zetten tot vitamine A. Ook de opname van de al aanwezige diëtaire vitamine A verloopt in mindere mate dan bij gekleurde kanaries (Dorrestein en Schrijver, 1982; Preuss et al., 2007). Dorrestein en Schrijver (1982) vermelden een dosis van 15.000 Internationale Units (IU) vitamine A/kg eivoer voor 'gewoon' gekleurde kanaries en 20.000 IU voor de recessief witte kanaries. Na vermenging van het eivoer met de zadenmengeling (verhouding 1:4) kwam dit neer op een dosis van 3.500 en 4.500 IU/kg, respectievelijk. In deze experimenten werd met deze samenstelling tegemoetgekomen aan de aanbevolen hoeveelheid van 800 IU/kg lichaamsgewicht. Wolf et al. (2000) daarentegen vermelden een dosis van 6000 IU/kg voer voor 'gewoon' gekleurde kanaries en een drievoudige dosis voor de recessief witte. Preuss et al. (2007) vermelden dan weer een dosis van 12.000 IU/kg voer voor alle kanaries.

Praktisch gezien kan vitamine A toegediend worden door het verstrekken van een commercieel verkrijgbaar eivoer specifiek voor kanaries (er zijn specifieke eivoeders voor witte kanaries verkrijgbaar). Doorgaans bevatten deze 19.000-25.000 IU/kg. Dit kan verstrekt worden aan de kanaries volgens de richtlijnen van de fabrikant. Daarnaast is het mogelijk om gebruik te maken van een kwalitatief commercieel multivitaminpreparaat dat verrijkt is met vitamine A. De hoeveelheid aanwezige vitamine A in deze preparaten ligt een stuk hoger dan deze van eivoer en wordt in het drinkwater of onder het voeder gemengd. De dosering en toediening dienen volgens de richtlijnen van de fabrikant te gebeuren om overdosering te vermijden.

Een laatste optie is het verstrekken van pellets voor kanaries. Deze pellets zijn volledig uitgebalanceerd en bevatten voldoende vitamine A om te voldoen aan de behoeften van kanaries. Deze manier van voeden is echter bij kanariehouders nog niet echt ingeburgerd.

Belangrijk is wel dat met de nodige voorzichtigheid gebruik gemaakt wordt van synthetische carotenoiden, zoals aanwezig in kleurstoffen voor kanaries (bijvoorbeeld canthaxanthine in rode kleurstof voor rode kleurkanaries). Deze worden namelijk altijd omgezet naar

vitamine A in tegenstelling tot de natuurlijke carotenoiden waarvan enkel het noodzakelijke wordt omgezet. Deze kleurstoffen kunnen dus een handige, bijkomende bron van vitamine A zijn, waarmee rekening dient te worden gehouden. Overdosering van deze kleurstoffen leidt tot een hoge opstapeling van vitamine A in de lever, gevolgd door hepatomegalie en hypervitaminose A. Dit veruiterlijkt zich door onder andere hyperkeratose van de poten, metaplasie van epithelia (onder andere speekselklier), slechte groei en vederontwikkeling, reproductieproblemen en een slechte conditie, een probleem dat de laatste jaren vaak gezien wordt bij rode kleurkanaries. Belangrijk is dat deze symptomen niet mogen verward worden met hypovitaminose A, daar beide een gelijkaardig beeld kunnen hebben (Zwijnenberg en Zwart, 1994; McDonald et al., 2011).

Samengevat zijn er dus enkele mogelijkheden om vitamine A op een veilige manier aan kanaries toe te dienen via het voeder en/of drinkwater. Er dient gelet te worden op het correct doseren van deze preparaten en er moet steeds toegediend worden volgens het schema zoals door de fabrikant wordt voorgesteld. Bijkomend dient rekening gehouden te worden met de eventuele toediening van carotenoiden onder de vorm van kleurstoffen die een extra rijke bron van vitamine A zijn.

REFERENTIES

- Dorrestein, G.M., Schrijver, J. (1982). Een genetisch defect in de vitamine A huishouding van recessief witte kanaries. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 107, 795-799.
- Heisler, K., Seekawer, K.J., Sallmann, H.P. (1997). Vitamin contents in seeds, supplements and diets for pet birds. In: *First International Symposium on Pet Bird Nutrition*. Hannover, Germany, pp 49-50.
- McDonald, P., Edwards, R.A., Greenhalgh, J.F.D., Morgan, C.A., Sinclair, L.A., Wilkinson, R.G. (2011). Vitamins. In: *Animal Nutrition*. Seventh edition, Pearson Education Limited, Harlow, 74-100.
- McGraw, K.J., M.C. Nogare (2004). Carotenoid pigments and the selectivity of psittacofulvin-based coloration systems in parrots. *Comparative Biochemistry and Physiology (Part B)* 138, 229-233.
- Preuss, S.E., Bartels, T., Schmidt, V., Krautwald-Jungmanns, M-E. (2007). Vitamin A requirements of alipochromatic ('recessive-white') and coloured canaries (*Serinus canaria*) during the breeding season. *Veterinary Record* 160, 14-19.
- Wolf, P., Bartels, T., Sallman, H-P., Heisler, K., Kamphues, J. (2000). Vitamin A metabolism in recessive white canaries. *Animal Welfare* 9, 153-165.
- Zwart, P. (1978). Vitamin A-lack and stomatitis in parrots. *Praktischer Tierarzt* 59, 121-125.
- Zwijnenberg, R.J.G., Zwart, P. (1994) Squamous metaplasia in the salivary glands of canaries (a case report). *Veterinary Quarterly* 16, 60-61.

Dierenarts R. Haesendonck
Vakgroep Pathologie, Bacteriologie en
Pluimveeziekten,
Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent
Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke

OP MAAT

BESCHERMEN



NIEUW
CHPPi₂-Lmulti



**EEN GROTE STAP
VOORWAARTS
IN DE BESCHERMING
VAN HONDEN**

• **SNELLE IMMUNITEIT**

IMMUNITEIT NA 2 WEKEN VOOR ALLE COMPONENTEN

• **KRACHTIGE IMMUNITEIT**

6 BESCHERMINGSCLAIMS VOOR LEPTOSPIROSE

• **BREDE IMMUNITEIT**

BEWEZEN KRUISBESCHERMING VOOR ALLE CIRCULERENDE
PARVOVIRUS-STAMMEN

• **GECOMBINEERDE IMMUNITEIT**

COMPATIBEL MET RABISIN®

EURICAN®

VERTROUWEN OP ERVARING

EURICAN® CHPPi₂-Lmulti lyofilisaat en suspensie voor injectie. **Samenstelling:** Canine Distempervirus, stam BA5, Canine Adenovirus type 2, stam DK13, Canine Parvovirus type 2, stam CAG2, Canine Parainfluenzavirus type 2, stam CGF 2004/75; Geïnactiveerde *Leptospira interrogans* serogroup en serovar Canicola stam 16070, *Leptospira interrogans* serogroup en serovar Icterohaemorrhagiae stam 16069 en *Leptospira interrogans* serogroup en serovar Grippotyphosa stam Grippo Mal 1540. **Doeldiersoort:** Honden. **Indicaties:** Actieve immunisatie van honden ter preventie van mortaliteit en klinische symptomen door distempervirus, preventie van mortaliteit en klinische symptomen door infectieuze canine hepatitis, reductie van virale excretie tijdens respiratoire ziekte door canine adenovirus type 2, preventie van mortaliteit, klinische symptomen en virale excretie door canine parvovirus, reductie van virale excretie door canine parainfluenza virus type 2, preventie van mortaliteit, klinische symptomen, infectie, bacteriële excretie, renale reservoirvorming en renale letsels, door *Leptospira interrogans* serogroup Icterohaemorrhagiae serovar Icterohaemorrhagiae, preventie van mortaliteit* en klinische symptomen, reductie van infectie, bacteriële excretie, renale reservoirvorming en renale letsels door *Leptospira interrogans* serogroup Canicola serovar Canicola, preventie van mortaliteit* en reductie van klinische symptomen, infectie, bacteriële excretie, renale reservoirvorming en renale letsels door *Leptospira kirschneri* serogroup Grippotyphosa serovar Grippotyphosa. Aanvang van immuniteit: 2 weken voor alle stammen. Duur van immuniteit: Minstens één jaar na de tweede injectie van het basisvaccinatieschema voor alle stammen. Bescherming werd aangetoond tegen canine parvovirus type 2a, 2b en 2c gedurende minstens één jaar, zowel door challenge (type 2b) als door serologie (type 2a en 2c). * Er trad geen mortaliteit op gedurende de challenge-studie voor immuniteitsduur tegen *Leptospira Canicola* en Grippotyphosa. **Contra-indicaties:** Geen. **Bijwerkingen:** Direct na injectie vaak een milde zwelling (≤ 2 cm) ter hoogte van de injectieplaats, welke gewoonlijk afneemt binnen 1-6 dagen. In bepaalde gevallen, vergezeld worden door milde jeuk, warmte en pijn ter hoogte van de injectieplaats. Voorbijgaande lethargie en braken kunnen ook worden waargenomen. Soms anorexia, polydipsie, hyperthermie, diarree, spiertrillingen, spierzwakte en huidletsels ter hoogte van de injectieplaats. Zelden overgevoelgeheidsreactie (geschikte symptomatische behandeling). **Dosering en toedieningsweg:** Injecteer een dosis van 1 ml subcutaan volgens het volgende schema: **Basisvaccinatie:** Twee injecties met een interval van 4 weken vanaf een leeftijd van 7 weken. In gevallen waar hoge niveaus van maternale antilichamen worden vermoed door de dierenarts en de basisvaccinatie voltooid was vóór een leeftijd van 16 weken, wordt een derde injectie met een Merial-vaccin tegen distemper, adenovirus en parvovirus aanbevolen vanaf de leeftijd van 16 weken, minstens 3 weken na de tweede injectie. **Herhalingsvaccinatie:** Dien één dosis toe 12 maanden na het voltooien van de basisvaccinatie. Honden dienen gehervaccineerd te worden met een enkelvoudige booster dosis op jaarbasis. BE-V480355 – Op diergeneeskundig voorschrift. Voor verdere informatie: zie bijsluiter of beschikbaar bij MERIAL Belgium NV/SA, Leonardo Da Vincilaan 19, 1831 Diegem (merial.be@merial.com). hr190416. © Geregistreerd handelsmerk van Merial. © Merial 2016 - Alle rechten voorbehouden. MattArt 18128_1VL/04/16.

MERIAL
A SANOFI COMPANY



**TOT 12 WEKEN
BESCHERMING**

BRAVECTO[®]
EXPECT THE EXTRAORDINARY

Beschermt tot 12 weken
Tegen vlooien en teken
Kauwtablet voor honden
Uitsluitend op diergeneeskundig voorschrift

Bravecto 112,5 mg kauwtabletten voor zeer kleine honden (2-4,5 kg), Bravecto 250 mg kauwtabletten voor kleine honden (>4,5-10 kg), Bravecto 500 mg kauwtabletten voor middelgrote honden (>10-20 kg), Bravecto 1000 mg kauwtabletten voor grote honden (>20-40 kg), Bravecto 1400 mg kauwtabletten voor extra grote honden (>40-56 kg). **Indicaties:** Voor de behandeling van teken- en vlooieninfestaties bij honden. Dit diergeneesmiddel is een systemisch insecticide en acaricide met: onmiddellijke en aanhoudende vlododende werking (Ctenocephalides felis) gedurende 12 weken, onmiddellijke en aanhoudende tekendodende werking tegen Ixodes ricinus, Dermacentor reticulatus en D. variabilis gedurende 12 weken, onmiddellijke en aanhoudende tekendodende werking tegen Rhipicephalus sanguineus gedurende 8 weken. Vlooien en teken moeten aangehecht zijn aan de gastheer en beginnen met voeden om blootgesteld te worden aan het werkzame bestanddeel. Binnen 8 uur na aanhechting van vlooien (C. felis) en binnen 12 uur na aanhechting van teken (I. ricinus) treedt het effect op. Het product kan gebruikt worden als onderdeel van een behandelingsstrategie tegen vlooienallergiedermatitis (VAD). **Contra-indicaties:** Niet gebruiken bij overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen. **Bijwerkingen:** Vaak voorkomende bijwerkingen in klinische studies (1,6% van de behandelde honden) waren milde en voorbijgaande gastro-intestinale verschijnselen zoals diarree, braken, gebrek aan eetlust en kwijlen. De frequentie van het optreden van bijwerkingen is gedefinieerd aan de hand van de volgende indeling: zeer vaak (meer dan 1 op de 10 dieren vertonen bijwerking(en) gedurende de duur van één behandeling), vaak (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 100 dieren), soms (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 1.000 dieren), zelden (meer dan 1 maar minder dan 10 van de 10.000 dieren), zeer zelden (minder dan 1 van de 10.000 dieren, inclusief op zichzelf staande meldingen). **Dosering en toedieningsweg:** Voor oraal gebruik. Bravecto dient toegediend te worden volgens onderstaande tabel (overeenkomstig een dosering van 25-56 mg fluralaner/kg lichaamsgewicht binnen een gewichtsklasse): Gewicht van de hond (kg)/ Sterkte en hoeveelheid van de toe te dienen tabletten: 2-4,5 kg: 1x Bravecto 112,5 mg, >4,5-10 kg: 1x Bravecto 250 mg, >10-20 kg: 1x Bravecto 500 mg, >20-40 kg: 1x Bravecto 1000 mg, >40-56kg: 1x Bravecto 1400 mg. De kauwtabletten dienen niet gebroken of verdeeld te worden. Voor honden boven 56 kg lichaamsgewicht, dient een combinatie van twee tabletten te worden gebruikt die het beste bij het lichaamsgewicht past. Toedieningswijze: Dien Bravecto kauwtabletten toe tijdens of rond een maaltijd. Bravecto is een kauwtablet die door de meeste honden goed wordt geaccepteerd. Als de tablet niet vrijwillig wordt opgenomen kan de tablet met voedsel of direct in de mond gegeven worden. Bij de toediening dient de hond in de gaten gehouden te worden om er zeker van te zijn dat de tablet wordt doorgeslikt. **Behandelschema:** Voor een optimale controle van een vlooieninfestatie, dient het diergeneesmiddel toegediend te worden met een interval van 12 weken. Voor een optimale controle van een tekeninfestatie is het tijdstip van een herhalingsbehandeling afhankelijk van de tekensoort. EU/2/13/158/001-015