

Verslag 22^e Veterinaire Informatiedag voor Seniordierenartsen

22 november 2017, Boerderij Mereveld te Utrecht

Het ochtendprogramma

Met prachtige herfstkleuren in onze gedachten die we op de laatste meters naar boerderij Mereveld zagen, begroet onze voorzitter **Jan Peelen** ons. Hij en wij zijn verheugd met de grote opkomst (131 aanmeldingen!) onder wie een 92 jaar oude collega. Een USB-stick met het opschrift "Jong, Snel en Wild" (is zeker niet van professor Hoeijmakers) geeft duidelijk aan dat, ook al zijn we senioren, onze dag in het teken van jong en oud staat.

Jong is zeker collega **Sanneke Maas**, voorzitter van het Platform Jonge Dierenartsen, rundveedierenarts bij Slingeland Dierenartsen in de Achterhoek. Zij opent onze bijeenkomst met als stip op de horizon de wens dat zij te zijner tijd aan onze kant van de zaal zittend, een jonge collega er over hoort vertellen hoe goed beslagen die ten ijs kwam, door de uitstekende begeleiding die zij/hij de eerste jaren kreeg van een senior als fijne sparring partner.

Daarvóór deelde ze met ons haar zorgen over het verhoogde risico van een burn-out en uitval bij veel jonge collega's in het begin van hun carrière. De oorzaak daarvan ligt enerzijds aan de algemene tendens dat je mee doet aan alles wat "gelukkig" maakt: full time baan, bestuursfuncties, huis, etentjes, reizen, sporten, voortdurende bereikbaarheid voor allerlei vormen van informatie zoals e-mail en WhatsApp en toenemende druk vanuit regelgeving en veel administratie. Je hebt zelf schuld als je niet gelukkig bent! Anderzijds zijn het factoren specifiek voor je beroep als dierenarts: fokkers, dierenwinkels en diereneigenaren menen dat zij via internet bijna volleverde dierenartsen zijn, waarbij jouw diagnose als "ook maar een mening" wordt afgedaan. En dan word je ook nog eens beschouwd als geldwolf en promotor van de bio-industrie. Het ontbreekt vaak niet alleen aan waardering van de kant van je klanten, maar ook nogal eens aan die van je werkgever: als je in loondienst bent krijg je niet de ruimte om mee te denken over het functioneren of de toekomst van de praktijk.

Het is erg belangrijk dat de jonge dierenarts op de juiste manier wordt opgeleid en begeleid, ook in haar/zijn persoonlijke ontwikkeling, door een oudere ervaren collega als coach. En die moet vooral kunnen luisteren. Een aantal van dergelijke senior collegae maken nu deel uit van de hiervoor door het Platform in het leven geroepen "Coachbank" en zullen zo "stippen op de horizon zetten".

Namens het bureau reikt nu **Kim Koman** speldjes uit voor het 40- jarig lidmaatschap van de KNMVD aan A.E. van de Braak, voor het 50- jarig lidmaatschap aan Tj.Cuperus, J.E. van Dijk, I. van der Gaag, Tj.Jorna, J.Minderhoud en E.C.Osinga, terwijl C.W.J.M. van der Riet al 60 jaar lid is.

Prof. dr. Jan H.J. Hoeijmakers: "Reparatie van genen in relatie tot kanker en ouderdom"

Deze hoogleraar moleculaire genetica aan het Erasmus Medisch Centrum was de eerste die een DNA-herstel-gen bij de mens wist te klonen. Mede daardoor maakte hij furore als expert op het gebied van DNA-reparatie en ouderdom.

In het door hem en zijn groep uitgevoerde onderzoek geeft hij ons middels zijn lezing een uitgebreid inzicht naar veroudering en kanker.

Hoe kunnen we het genoom intact houden ondanks de constante verandering en veroudering door chemische reacties?

DNA beschadiging en de reparatie daarvan is heel belangrijk om gezond te blijven. In de middeleeuwen werd de mens niet oud. Door infectieziekten werd soms in een paar weken 1/3^e van de Europese bevolking uitgeroeid. Maar vanaf 1840 tot nu neemt de levensverwachting lineair toe, in het bijzonder die van de heel oude mens. Zo worden in Zweden vanaf 1950 vrouwen ouder dan 100 jaar en in Japan vanaf 1975 zelfs ouder dan 105 jaar. Iedere week wordt er als het ware een weekend aan ons leven toegevoegd. Dit is niet alleen een zegen, want veroudering gaat gepaard met cardiovasculaire ziekten, diabetes, Alzheimer, Parkinson, kanker (heel sterk leeftijd gerelateerd), osteoporose, cataract, doofheid, haarverlies en veroudering en rimpeling van de huid. Het aspect ouder worden is daardoor belangrijk voor de gezondheidszorg en levenskwaliteit in ontwikkelde landen.

Het onderzoek van Hoeijmakers naar veroudering begon onverwacht met dat naar een slecht begrepen en zeldzaam syndroom bij kinderen (1 per miljoen) met als grondslag een defect in de DNA reparatie. Het getoonde kind met trichothiodystrophie (TTD) had breekbaar haar en nagels en een schilferige huid en werd op een gegeven moment overnacht volkomen kaal. Het kreeg pneumonie, herstelde daarvan en dit hele proces herhaalde zich. Bij dergelijke ziekten is vaak een defect in het DNA reparatiemechanisme in het spel. Het DNA wordt voortdurend beschadigd, van buitenaf door bijv. UV-straling en door vele chemicaliën die met DNA kunnen reageren. Daarbij ontstaan breuken en kruisverbindingen tussen de DNA strengen. Maar ook van binnenuit wordt het beschadigd en wel door ons eigen metabolisme. Dat produceert voortdurend verbindingen als "reactive oxygen species" (ROS), nitrogen (stikstof) species en alkylatie producten, kortom talrijke chemicaliën die ook met DNA kunnen reageren. Zelfs water kan al depurinatie en deaminatie van DNA veroorzaken en dat gebeurt dagelijks in elke cel wel zo'n 10.000 maal.

Deze beschadigingen hebben twee belangrijke gevolgen:

1. Als het beschadigde DNA toch gebruikt wordt voor replicatie van de somatische cel, is er een veel grotere kans dat dit mis gaat, met als resultaat te veel mutaties in het chromosoom en dat leidt uiteindelijk tot kanker. Zo is kanker een belangrijk gevolg van voortdurende DNA beschadiging waarbij cellen het beschadigde DNA gebruiken voor replicatie van hun genoom.
2. Een heel ander gevolg is als er een "cross link" tussen de DNA strengen ontstaat, of een breuk, of een "bulky adapt", of een cross link binnen de DNA streng. Deze afwijkingen blokkeren de transcriptie en brengen de celreparatie tot staan. Als er te veel van dergelijke afwijkingen zijn, zullen de cellen eerst dit probleem oplossen voordat ze doorgaan met delen. Dit leidt dan tot een tijdelijke vertraging van de celcyclus, of, als de schade te groot is of aanhoudt, tot een permanente stilstand van de celcyclus, of het veroorzaakt celdood. En zo ontstaat veroudering.

Gelukkig beschikken alle levende organismen over DNA reparatiesystemen die deze problemen tegengaan. Zonder die reparatiesystemen zou ons lichaam in één dag ten onder gaan!

De kennis van deze herstelmechanismen en daarmee van kanker en veroudering kwam dus vooral voort uit het onderzoek naar deze zeldzame ziekten. De patiënten blijken een aangeboren defect in de voor deze herstelmechanismen verantwoordelijke genen te hebben. Diverse reparatiesystemen zijn gericht op de verschillende typen beschadigingen en die nemen elk een deel van het probleem voor hun rekening. Ze proberen voortdurend beschadigd DNA te vinden.

Prof. Hoeijmakers licht twee reparatiesystemen toe: het nucleotide excision repair (NER) en het transcription-coupled repair (TCR) systeem.

Bij NER probeert het eiwit XPC voortdurend tussen de twee DNA strengen te komen. Dat lukt alleen en dan ook razend snel, als er een beschadiging is bijvoorbeeld door UV.

Daardoor krijgt nu een groep van tien sub-eenheden eiwitten (transcriptiefactoren) de mogelijkheid de beide DNA strengen open te houden zodat weer andere eiwitten, waaronder het ERCC1 (product van een belangrijk menselijk reparatiegen), de laesie uit de aangetaste streng kunnen knippen. Daarna wordt het uitgeknipte deel weer opgevuld door het replicatiemechanisme. Het organisme herkent, controleert, snijdt uit en vult de schade dus weer op.

Kinderen bij wie dit herstelmechanisme niet werkt vanwege een globaal defect aan het NER genoom, krijgen Xeroderma Pigmentosum. Dat uit zich in extreme overgevoeligheid voor zonlicht; ze "verbranden" in 5 minuten en hebben een 1000 maal grotere kans op huidkanker en andere kankersoorten.

Is er evenwel sprake van deficiëntie van het TCR mechanisme, dan krijgt het kind het zgn. Cockayne syndroom (CS). Hierbij ontstaat geen kanker maar het kind lijdt aan een ernstige afwijking in de neurologische ontwikkeling (gezicht, gehoor, motoriek) en groeivertraging. De levensverwachting is hoogstens 12 jaar.

Bij een gedeeltelijk defect van beide herstelmechanismen ontstaat TTD. De patiënt ontwikkelt geen kanker maar wel veel verschijnselen als bij CS en de levensverwachting is ongeveer 5-7 jaar (zie ook hierboven).

Verder zijn verschillende combinaties van deze afwijkingen mogelijk die te herleiden zijn tot de deficiëntie van één (het zgn. XPD) gen.

Ook de muis heeft een XPD gen en het lukte de onderzoekers van het Erasmus MC om dezelfde puntmutatie in dit gen aan te brengen! Hierdoor kunnen de afwijkingen die bij de mens gevonden worden heel systematisch in een muismodel uitgezocht worden. Want deze muizen vertonen grote overeenkomst met de TTD patiënt. En bovendien...werden deze muizen grijs, vermagerden, kregen kyphose, osteoporose en huidveranderingen. Dit leek allemaal erg op veroudering bij de mens. Door nu deze muizen met elkaar te kruisen kon het reparatiedefect nog verergerd worden. De XPD deficiënte muis kreeg kanker en de TTD muis verouderde al in 1½ jaar (de wilde muis in 3 jaar). Maar de muizen die beide defecten hadden, leefden maar 3 weken en verouderden in die korte tijd! Het verouderingsproces was dus na te bootsen en dramatisch te verergeren. En zo bleek DNA beschadiging en beschadiging van het herstelmechanisme een belangrijke oorzaak van veroudering te zijn.

Ook de TTD patiënten (kinderen) blijken veel sneller dan normaal te verouderen.

Bij Alzheimer bij de mens is veroudering de grootste risicofactor. Voor het onderzoek hiernaar zijn nu de ERCC1 deficiënte muizen een waardevol additioneel model. Het blijkt dat deze muizen niet meer groeien omdat ze hun energie in onderhoud stoppen in plaats van in groei. Daarom groeien ook de kinderen/patiënten niet. En dat gebeurt ook bij dieetrestrictie!

Als je namelijk deze deficiënte muizen op dieetrestrictie zet, leven ze drie keer zo lang! En ze verouderen veel langzamer! En hun motoriek is identiek aan die van wilde muizen op dieetrestrictie! Het blijkt dat alle organen van deze muizen aanzienlijk minder snel verouderen, maar vooral de hersenen. Dus het advies is, hoe tegenstrijdig het ook lijkt, voor deze kinderen die niet groeien: dieetrestrictie!

En waarschijnlijk geldt dit ook voor de ouder wordende mens. Prof. Hoeijmakers eindigde daarom zijn betoog met de zinsnede "Fast Food is not very good", maar ook "Too much food is not very good".

Nadat prof. Hoeijmakers had opgemerkt dat wij, in tegenstelling tot wat hij gewend was, een erg stil gehoor waren, gingen we nu toch maar lunchen.

Op YouTube is een soortgelijke voordracht van Prof. Hoeijmakers te vinden:

<https://www.youtube.com/watch?v=ireR9o9hr-M>.

Het middagprogramma

Na de lunch deelde **Dick Groothuis** vanuit de Ledenraad met ons een aantal zorgen bij de KNMMD. Er is dit jaar een negatief saldo en er is een lening van ongeveer € 500.000 aangegaan. Helaas moesten 6 mensen van het bureau ontslagen worden, wordt een deel van het gebouw verhuurd en de catering van extern betrokken, alles om kosten te sparen. Omdat praktijken vaker worden overgenomen door een “keten” is er te weinig instroom en daarmee inkomsten van jongere nieuwe leden. Leden werven, hebben en houden is dus het devies. Het jaar 2018 moet een keerpunt worden en in 2019 moet alles weer op de rit staan. Ook memoreert hij het vertrek van de voorzitter, die een andere visie had over oplossing van de problematiek dan de andere bestuursleden, alsmede de waarneming van het voorzitterschap door collega mevrouw Langelaar.

Vera Baumans leidt **dr. Matthijs Schilder** in. Hij is bioloog, werkzaam bij Vergelijkende Fysiologie van de faculteit Biologie aan de Universiteit Utrecht en bij het Departement Dier in Wetenschap en Maatschappij van de Faculteit Diergeneeskunde.

Dr. Matthijs Schilder: “Agressief gedrag bij gezelschapsdieren en de invloed hierop van eigenaren en de neurobiologische achtergrond”

De vragen waarom, waarvoor, hoe ontstaat dit in het leven van het dier, hoe is het geëvolueerd en is een bepaald type agressie abnormaal, zijn van belang.

Terwijl genetische aanleg en de prenatale omgeving geen grote rol spelen bij agressie, blijkt dat in de kliniek de oorzaak vooral te zoeken is in eigenaar en dier die niet bij elkaar passen. Agressie dient vooral het verdedigen van het eigen belang (voer, sekspartner, nakomelingen, territorium, eigen integriteit). Dominantie is niet hetzelfde als agressie en de rangorde wordt vooral door onderdanig en niet door agressief gedrag bepaald.

Predatie is geen agressie want er gaat geen emotionele “communicatie” zoals dreiggedrag aan vooraf en het is geen respons op dreiging of angst.

Zomaar gaan vechten is te riskant. Groepen wolven houden hier rekening mee; ze schatten hun kansen in. Dit is ook het geval bij onze huisdieren maar door selectie kan dat veranderen. We zien dat aan de hand van een film over een kleine, zeer agressieve Jack Russell.

Vechten kan leuk zijn als je er voor wordt beloond. Mens en dier reageren anders na een winst- dan na een verlieservaring. Zo blijkt het cortisolgehalte na winst lager te zijn en het testosterongehalte hoger. Dit laatste stimuleert de geheugenfunctie en bevordert doorgaan met de gekozen strategie. Vechtende honden straffen werkt vaak niet, beloning daarentegen wel.

Er is een soort “ladder” van opeenvolgende agressieve gedragingen, beginnend bij geeuwen, oogknipperen en neuslikken en eindigend bij bijten.

Vaak probeert een hond zonder agressie of met een laag niveau (dreiging) daarvan zijn doel te bereiken, waarbij de mate van grommen gerelateerd is aan de grootte. Hoe meer

dreiggedrag tegelijkertijd vertoond wordt, hoe groter de kans op een beet. Maar 5 á 10% van de beten wordt niet met dreiggedrag aangekondigd. Dit is dus impulsief gedrag. Maar dan is de kans dat je zelf (terug)gebeten wordt ook weer groter. Het is niet duidelijk of er bij dit impulsieve gedrag sprake is van onvoldoende remming in de prefrontale cortex.

Als de remming via de hypothalamus mis gaat, heb je een probleem. Bij emotionele agressie volgend op sterke opwinding blijkt in de medio-basale hypothalamus de serotonine concentratie verlaagd en die van vasopressine verhoogd te zijn. Is er sprake van niet emotionele proactieve agressie zoals die bij predatie voorkomt (geen sterke voorafgaande opwinding) dan is in de laterale hypothalamus de serotonine concentratie niet veranderd en die van vasopressine verlaagd. Als dieren (muis, rat, kat, hond en ook de mens) agressief zijn, is er sprake van een verlaagde serotonerge transmissie in het centraal zenuwstelsel. Bij de agressieve hond komt serotonine ook minder voor in serum, plasma en bloedplaatjes. Een verhoging daarentegen verlaagt het agressieniveau. Maar bij abnormale agressie, samengaand met verminderde opwinding door een verlaagde corticosteroid functie kan serotonine paradoxaal genoeg agressie verhogend werken. Dit komt waarschijnlijk doordat de serotonine, werkend als antidepressivum, de angst zoveel vermindert dat het individu meer durft.

Bij geringere agressie is er minder omzetting in het centraal zenuwstelsel van adrenaline en noradrenaline. Maar bij de mens gaat een verminderde noradrenaline functie gepaard met een verhoogde suicidaliteit.

Bij een verhoogd agressieniveau is de dopamine concentratie in de Nucleus accumbens verhoogd. Daarmee wordt "bevestigd" dat agressief gedrag loont. Het blijkt dat sterk agressieve sensatie zoekende mensen polymorfisme van de dopaminereceptoren hebben. GABA (Gamma Amino Butyric Acid, gamma amino boterzuur, een remmende neurotransmitter) blijkt agressie te remmen; daarentegen stimuleert glutamaat.

Terwijl bij de mens een hypocortisol respons op een bedreiging gekoppeld is aan abnormaal agressief gedrag, is de cortisol concentratie bij vrij lopende agressieve vrouwelijke katten verhoogd. Worden ze gecastreerd, dan is zowel de cortisolconcentratie als de agressie verminderd. Geef je extern corticosteroiden, dan kan dat de agressie doen toenemen.

Bij de mens hebben gevangenen met geweldsmisdrijven als geschiedenis een afwijkende vetzuurhuishouding. Niet alleen dat, maar suppletie van het dieet met omega 3- en 6-vetzuren blijkt de agressie te verminderen. Ook bij honden lijken deze vetzuren een rol te spelen in de agressie. Want agressieve honden hebben minder omega 3 in hun bloed en een hogere omega 6/omega 3 ratio.

Daarbij is ook hun cholesterol nog eens verlaagd en ook bij de mens blijkt een laag cholesterolgehalte gekoppeld te zijn aan een grotere neiging tot agressie.

Over de relatie tussen ontstekingsreacties en agressie is bij hond en kat nog geen onderzoek gedaan. Bij de mens zijn er aanwijzingen dat er een interactie tussen het immuunsysteem en gedrag is, maar heel veel is nog onbekend.

Ook hersentumoren kunnen aan agressie ten grondslag liggen zoals is te zien in een film met een Golden Retriever met zo'n tumor.

Ook suggereren diverse studies een verband tussen de schildklierfunctie en agressie bij de hond.

Bij de invloed/rol van de eigenaar dienen we te bedenken dat een fokker tijdelijk eigenaar is en meestal gedurende de eerste 8 weken van het leven in beeld. En juist die eerste 8 weken zijn voor de socialisatie van de hond heel belangrijk. Honden die na die 8 weken "geplaatst"

werden, vertoonden meer agressief gedrag dan honden bij wie dit eerder het geval was. Men denke hier dus aan import van honden uit Oost Europa waarbij de leeftijd van de dieren meestal onbekend is.

Training heeft hier niet veel effect en of de hond groot of klein is maakt ook niet uit. Maar straf veroorzaakte meer angst bij kleine honden, terwijl dit veel minder resultaat had dan beloning.

Wat is nu de rol/betekenis van de definitieve baas? Je loopt hierbij het risico dat je veel mensen op één hoop gooit en daaruit te gemakkelijk een conclusie trekt in de trant van "iemand heeft een pitbull, dus...". Anderzijds leggen (psychopathische) eigenaren van "gevaarlijke" honden heel gemakkelijk de schuld van een incident bij de ander: "had je je kind maar..."

De feiten zijn de volgende:

Uit een onderzoek in de VS naar "gevaarlijke" (high risk) honden blijkt een grote samenhang tussen de (gedrags)eigenschappen van de eigenaar en agressie bij de hond. Eigenaren van zeer agressieve cocker spaniëls zijn meer gespannen, emotioneel minder stabiel, verlegen en ongedisciplineerder dan eigenaren van niet agressieve cockers.

Verder hebben eigenaren van gevaarlijke honden bijna 5x zoveel veroordelingen als eigenaren van niet gevaarlijke honden en niet-eigenaren, terwijl 70% van de eigenaren van "high risk" honden een veroordeling had tegen 0% van eigenaren van de "low risk" categorie. Verder blijkt dat eigenaren van gevaarlijke of grote honden vaker sensatiezoekers zijn dan niet-hondeneigenaren. En ook hebben ze vaker eigenschappen van primaire psychopathie dan eigenaren van kleine honden.

Ook blijken eigenaren van rottweilers en Duitse herders ("agressieve" rassen) vergeleken met eigenaren van golden retrievers en labrador retrievers ("niet agressieve" rassen) meer psychotische eigenschappen als agressie, woede en vijandigheid te hebben.

In Nederland bleek bij onderzoek in 2008 dat 65% van pitbull eigenaren een criminele geschiedenis had en in 2015 was dat het geval bij 16% van eigenaren van in beslag genomen honden, tegen 1-2% van de volwassen populatie in het land.

"High risk" honden worden dus vaker gekozen door personen met bepaalde kenmerken. En eigenaren van gevaarlijke honden zijn vaker dan eigenaren van niet-gevaarlijke honden regelovertreders met lastige eigenschappen als sensatie zoeken, egoïsme, zorgeloosheid, agressieve neigingen en psychotische trekken.

Hierom kunnen we problemen verwachten met het opleggen van maatregelen als aanlijnen en muilkorven, die van gemeente tot gemeente ook nog eens verschillen.

Nog enkele losse opmerkingen naar aanleiding van vragen:

De invloed van het geslacht op agressie is niet onderzocht.

Het opgeheven pootje bij een "voorstaande" jachthond duidt op een rem op de intentie om te gaan. Deze dieren mogen de prooi ook niet schudden en daarop zijn ze sterk geselecteerd. Het couperen van dobermanns leidde tot verminderde communicatie. Waarschijnlijk zijn de eigenaren veranderd; "men" wil dergelijke honden niet meer.

De socialisatieperiode duurt tot 8 weken en niet tot 12. Dit houdt verband met de rijping van de hersenen.

De laatste jaren zijn golden retrievers waarschijnlijk door het fokken niet meer agressief en daarmee "aardige" honden geworden.

Na het opzetten van een “snuitje” voelt een hond zich machteloos, geeft zich over en de agressie is weg.

Ben Kouwenhoven

N.B. De volgende bijeenkomst is gepland op woensdag 28 maart 2018.