

HD-ED vererving

Bron: Centennial Conference Dutch Kennel Club, 2 juli 2002

Bron: Zijn heupdysplasie en elleboogdysplasie **erfelijk?**

Prof. Dr. H.A.W. Hazewinkel

Faculteit der Diergeneeskunde, Vakgroep Geneeskunde van Gezelschapsdieren, **Universiteit Utrecht**

Afbeeldingen zijn niet origineel bij het artikel maar zijn ter verduidelijking ingevoegd.

Inleiding

In de veterinaire praktijk vallen heupdysplasie (HD) en elleboogdysplasie (ED) onder de meest voorkomende orthopedische afwijkingen. Beide komen vooral voor bij middelgrote en grote honden, beide zijn ontwikkelingsstoornissen, en beide zijn voor de patiënt vaak een bron van veel pijn en ongemak. Daar komt nog bij dat, niettegenstaande de inzet van individuele fokkers en rasverenigingen, HD en ED onverwachts de kop kunnen opsteken bij een of meer honden terwijl nestgenoten van diezelfde honden géén klinische tekenen van kreupelheid tonen. Alvorens in te gaan op de vraag die in de titel van deze bijdrage wordt gesteld - zijn HD en ED erfelijk? - geef ik eerst wat achtergrondinformatie over deze aandoeningen.

Ontwikkeling van heup- en ellebooggewricht

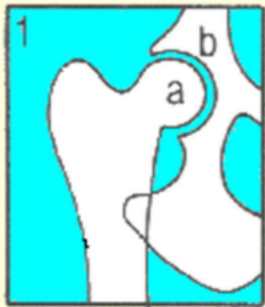
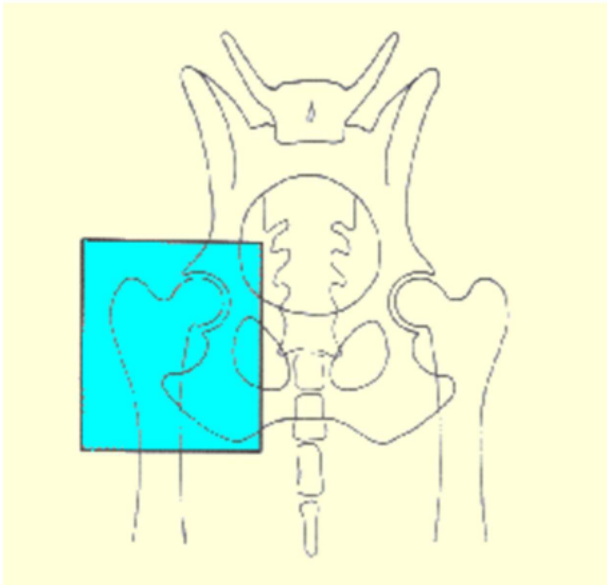
Het skelet van een hondenembryo is aanvankelijk een structuur van kraakbeen. Kraakbeen is zacht weefsel dat groeit door celvermenigvuldiging en door vergroting van de individuele kraakbeencellen. Dit is vergelijkbaar met het meeste andere weefsel in het lichaam, maar anders dan botweefsel. Botweefsel heeft een vaste structuur en bevat botcellen die zich niet

kunnen delen en die niet kunnen groeien. Tegen de tijd dat de pup wordt geboren, wordt het kraakbeen in het midden en in de uiteinden van lange beenderen vervangen door bot. Alleen tussen deze benige centra en aan het einde van het bot blijft kraakbeen aanwezig, dat in dit stadium groeischijfkraakbeen wordt genoemd omdat het ervoor zorgt dat het skelet na de geboorte nog kan groeien. Het kraakbeen van de groeischijven tussen de benige delen zorgt ervoor dat de lange botten in de lengte groeien. Het kraakbeen dat de botuiteinden van gewrichten bedekt zorgt voor de groei in diameter van dat deel van het skelet. Het proces van kraakbeengroei wordt gevolgd door transformatie van het kraakbeen naar het veel hardere botweefsel. Wanneer dit verbeningsproces is voltooid en alle groeischijven zijn vervangen door bot, groeit het skelet niet meer: het dier is volgroeid. Maar dit betekent niet dat het verbeende skelet niet meer verandert van vorm en samenstelling. Bot wordt afgebroken door speciaal daarvoor toegeruste cellen en wordt waar nodig vervangen door andere cellen. Botmodelleren begint al in de jeugd en gaat door bij volwassen dieren. De groeicurve van opgroeiende honden

van grote rassen verloopt steiler dan die van jonge honden van kleine rassen, vooral tussen de eerste drie en zes levensmaanden. Met andere woorden, de groei van pups van grote rassen gaat samen met een snellere groei in kilo's lichaamsgewicht en in centimeters botlengte per week. Verschillen in groeisnelheid worden ook veroorzaakt door individuele variatie in hormonen (mannelijke versus vrouwelijke hormonen) en in milieuomstandigheden. Onder die laatste vallen ook de kwaliteit en de hoeveelheid van de dagelijkse voeding. Deze factoren beïnvloeden niet alleen de groei van kraakbeen maar ook de botvernieuwing.

De Heup

Het heupgewricht bestaat uit de heupkom (het acetabulum) en de heupkop (caput femoris) op een hals. Bij de opgroeiende hond bestaat de heupkom uit vier kleine botdelen, met kraakbeenzones daartussen, zodat de doorsnede van de kom groter kan worden en zich kan aanpassen aan de groei van de kop. De kop groeit via het proces van kraakbeengroei en verbening tot bot. Tijdens de groei verandert de hals, waarbij de contacthoek tussen kom en kop aangepast



1) Goed gevormd heup gewricht

- a. Heupkop
- b. Heupkom

wordt. Kop en kom worden bijeen gehouden door een kleine gewrichtsband, het kapsel van de gewrichtsholte en de spieren rond het heupgewricht. Een goede aansluiting en pasvorm zorgen dat kom en kop zich harmonieus kunnen ontwikkelen. Als de kop niet, of niet goed, in de kom zit, wordt de kom onvoldoende diep. Als de kraakbeengroei van de kop wordt belemmerd, dan blijft die te klein of 'onvolwassen' (en daarom kwetsbaar). Wordt de skeletomvorming

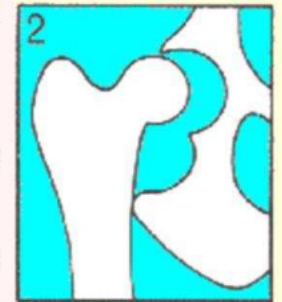
belemmerd, dan is de richting van de hals niet aangepast aan het groeiende skelet.

Heupdysplasie (HD)

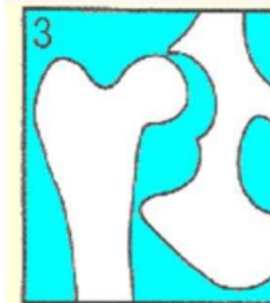
Door een stoornis in de normale ontwikkeling van heupkom en -kop en een slechte aansluiting van deze beenderen zullen delen van het kraakbeenomhulsel overbelast raken. Dit veroorzaakt vervorming van het kraakbeen en uiteindelijk misvorming van het gewricht. Bovendien zal de instabiliteit van het gewricht leiden tot een stoornis van het kraakbeen en gewrichtsontsteking, hetgeen pijnlijk is. De kop zal uiteindelijk niet langer diep in de kom passen waardoor het heupgewricht misvormd (dysplastisch) wordt. De gewrichtsontsteking wordt chronisch (osteoarthrose), hetgeen leidt tot beperkte bewegingsmogelijkheid van de heupgewrichten en tot pijn tijdens en vooral na activiteit. Bij osteoarthrose groeit nieuw bot (osteophyten) aan de randen van het gewricht, rond de kom en op de hals. Deze osteophyten woekeren alle kanten op, de groeijsnelheid is afhankelijk van de ernst van de osteoarthrose. Bij jonge honden van 4 tot 12 maanden is pijn de meest opvallende klinische indicatie van HD: pijn tijdens het staan (de hond gaat snel weer zitten), pijn tijdens het lopen (de hond weigert te lopen, loopt met zwaaiende heupen), en pijn bij springen of klimmen. Een slechte of goede aansluiting van kop en kom kan worden aangetoond met speciale klinische of radiologische technieken. Met röntgenfoto's kan de aansluiting van kop en kom objectief worden gekwantificeerd door bepaling

van de Norbergwaarde en botwoekeringen kunnen met speciale radiologische beelden zichtbaar worden gemaakt. Bij oudere honden gaat het vooral om pijn na te zware inspanning, en niet zozeer om niet graag te willen of kunnen staan, lopen, springen of klimmen. Bij jonge honden met HD-klachten kan een slechte aansluiting van kop en kom operatief gecorrigeerd worden. Bij volwassen honden kan een kunstmatig gewricht ingebracht worden. Niet-operatieve behandelingen zijn aangepaste lichaamsbeweging, gewichtsbeperving en medicatie.

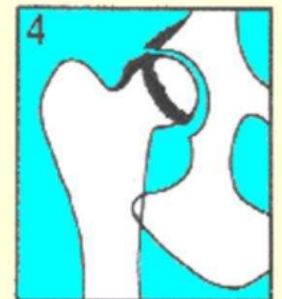
2) Slechte aansluiting van normaal gevormde kop en kom.



3) Ondiepe kom, te vlakke kop en slechte aansluiting.



4) Ondiepe kom, vlakke kop en botwoekering op kop en kom



De elleboog

Het ellebooggewricht wordt gevormd door drie beenderen: de bovenarm (humerus) en de bijeenhorende botten in de onderarm, het spaakbeen (radius) en de ellepijp (ulna). Deze drie beenderen passen perfect in elkaar, zodat de elleboog kan strekken en buigen. Verder kan de onderarm in zekere mate draaien (schroevendraaierbeweging), wat vooral een beweging is tussen spaakbeen en ellepijp. De ellepijp heeft twee belangrijke uitsteeksels: (1) het processus anconeus, dat van belang is bij het strekken van het gewricht, en (2) het processus coronoïdeus, dat van belang is bij de draaiende beweging van ellepijp rond spaakbeen. Zoals alle skeletonderdelen zijn het processus anconeus en het processus coronoïdeus aanvankelijk van kraakbeen; tijdens de groei wordt dit vervangen door benign weefsel. Dit verbeningsproces is met 5 tot 7 maanden zo goed als voltooid. Als de lengtegroei van spaakbeen of ellepijp wordt belemmerd, kan de kom die deze twee beenderen samen vormen onvoldoende aansluiten op de vorm van de kop van de bovenarm; het resultaat is een incongruentie met het gewrichtsvlak van de humerus. Als er abnormale schuifkrachten worden uitgeoefend op het processus anconeus of het processus coronoïdeus, kunnen deze afbreken. De ontwikkeling van kraakbeen ter afdekking van het benige deel van het processus coronoïdeus of op het gewrichtsvlak van de humerus kan verstoord worden, hetgeen tot plaatselijke verdikking kan leiden. Zo'n kwetsbaar stukje kraakbeen kan

afbreken; het gevolg is een gefragmenteerd processus coronoïdeus of een los flapje kraakbeen.



Goed gevormd ellebooggewricht
(foto's in verschillende richtingen)

Elleboogdysplasie (ED)

De term "elleboogdysplasie" (ED) omvat een aantal onderling onafhankelijke afwijkingen die alle in het ellebooggewricht optreden en vooral voorkomen bij jonge honden van grotere rassen. Deze afwijkingen veroorzaken pijn en leiden uiteindelijk tot invaliderende osteoarthrose van het aangetaste gewricht.

De meest frequent voorkomende diagnoses van stoornissen die onder ED vallen, zijn: (1) een losgeraakt processus anconeus (los processus anconeus = LPA); (2) een losgeraakt of afgebroken processus coronoïdeus (LPC); (3) een los stukje gewrichtskraakbeen afkomstig van de humerus (osteochondrosis dissecans, OCD); (4) twee verschillende vormen van gewrichtsincongruentie met gestoorde groei van de radius of de ulna (dat wil zeggen, de kom sluit niet perfect aan op het gewrichtsvlak van de humerus). De losse stukjes bot of kraakbeen in het geval van LPA, LPC of OCD irriteren het gewricht en veroorzaken pijn, gewrichtsontsteking en uiteindelijk osteoarthrose. Elleboog Incongruentie (EI) veroorzaakt schuifkrachten op en mogelijke losraking van het processus anconeus of coronoïdeus, met als gevolg LPA of LPC. EI veroorzaakt ook te zware belasting van een kleiner draagvlak van het gewricht, waardoor het kraakbeen wordt aangetast met als gevolg pijnlijke gewrichtsontsteking en uiteindelijk osteoarthrose. Een hond met één aangetaste elleboog zal ergens tussen 4 en 6 maanden beginnen te kreupelen. Als beide ellebogen door ED zijn aangetast, dan zullen de enige indicaties waarschijnlijk een korte

paslengte en een tegenzin om te rennen en te spelen zijn. Bij klinisch onderzoek kan men een licht gekraak horen of voelen als het gewricht wordt bewogen. LPA, OCD en EI kunnen zichtbaar gemaakt worden op drie verschillende radiologische opnamerichtingen. LPC is in de beginfase moeilijk te zien en wordt pas duidelijker zichtbaar als zich tekenen van osteoarthrose ontwikkelen. Operatieve verwijdering van irriterende losse fragmenten (LPA, LPC, OCD) of operatief vastzetten van het LPA, en chirurgische correctie van incongruentie zijn geïndiceerd in de meeste gevallen van milde osteoarthrose. Bij ernstige osteoarthrose van het ellebooggewricht is de prognose voor volledig herstel matig tot slecht. Niet-operatieve behandeling van osteoarthrose omvat verminderde dagelijkse inspanning, beperking van lichaamsgewicht en medicatie om kraakbeengroei te bevorderen, gewrichtsontsteking te remmen en pijn te verminderen.

Invloeden van het milieu op HD en ED

Dr. Kealy verrichtte een heel interessant onderzoek met 20 Labrador-paren. [1] Per paar ging het om 2 nestgenoten van hetzelfde geslacht, die samen in één kennel waren gehuisvest. Eén van de twee mocht zoveel eten als hij/zij wilde, terwijl de ander 2/3 van die hoeveelheid kreeg. Met regelmatige tussenpozen werden alle honden gewogen en geröntgend. De honden die onbeperkt mochten eten bereikten een gemiddeld lichaamsgewicht van 32 kg, hun nestgenoten die de beperkte hoeveelheid voedsel kregen bereikten een gemiddeld gewicht van 23 kg, terwijl alle

honden dezelfde beenlengte hadden. De losheid van de heupen (uitgedrukt met de Norbergwaarde) en de mate van osteophytenvorming (osteoarthrose) was bij de ongelimiteerd gevoerde honden groter dan bij de beperkt gevoerde honden. Voor Duitse Doggen grootgebracht op voer met veel mineralen, vitaminen en energie toonde dr. Hedhammar aan dat bij onbeperkt gevoerde honden het modelleren van kop en hals van dijbeen achterbleef vergeleken met beperkt gevoerde nestgenoten, waardoor de kop slechter in de kom past. [2] Dr. Kasström toonde voor nesten van Duitse Herders, Golden Retrievers en Labrador Retrievers aan dat onbeperkte voeding leidde tot frequentere en zwaardere HD dan gevonden werd bij beperkt gevoerde nestgenoten. De uiteindelijke heupscore had meer te maken met voeding en gewichtstoename dan met losheid van het gewricht bij de jonge hond. [3] In Utrecht werd aangetoond dat bij Duitse Doggen grootgebracht op voer met een hoog calciumgehalte, de kraakbeenkernen in de elleboog op latere leeftijd verbeenden dan het geval was bij honden die opgroeiden met een gebalanceerd voer met een lager calciumgehalte. [4] Ook afwijkingen in de lengtegroei van het spaakbeen en de ellepijp, waardoor EI ontstaat, werden vaker gevonden bij Duitse Doggen die te veel calcium kregen. Tevens werden stoornissen in kraakbeentransformatie (OCD) vaker geconstateerd bij Duitse Doggen die opgroeiden met een calciumrijk voer dan bij nestgenoten met een gebalanceerd dieet. [5] Bij honden van kleine rassen veroorzaakte een hoge

mineraalopname niet de skeletstoornissen die we bij de grote rassen zien. [6] Ook voeding met een hoog vitamine-D-gehalte kan leiden tot symptomen van OCD en/of verstoorde groei van spaakbeen of ellepijp. Onderzoek van Nap c.s. toonde aan dat voedsel met een hoog eiwitgehalte, zoals puppyvoer van goede kwaliteit, géén negatieve invloed heeft op de skeletontwikkeling.[7]

Samengevat:

Snelgroeiende honden kunnen HD en/of ED ontwikkelen wanneer ze worden grootgebracht op een mineralen- of vitaminerijke voeding, of zelfs als ze een overdadige hoeveelheid gebalanceerd voer krijgen, terwijl ras- en zelfs nestgenoten die met correcte voeding worden grootgebracht géén HD of ED krijgen. Hondenvoer met de optimale hoeveelheid mineralen, vitaminen, eiwitten en koolhydraten schept de basis voor een normale kraakbeenontwikkeling, voor verbening van het kraakbeen, en voor definitief modelleren van de beenderen. In vroeger tijden, toen er nog geen puppyvoer beschikbaar was met een lage mineraal- en energiebalans, adviseerden dierenartsen om puppies een voer voor volwassen honden te geven, om zo de opname van mineralen, vitaminen en energie te beperken. Maar de toen lagere energiewaarde van het voedsel dwong de pup om meer grammen van dat 'volwassen' voer te eten. Daardoor kwam ook de dagelijkse opname van mineralen en vitaminen boven de optimale hoeveelheid uit, waardoor skeletstoornissen zoals HD en ED onopzettelijk

gestimuleerd werden. Recent onderzoek heeft uitgewezen dat honden van reuzenrassen die grootgebracht worden op een gebalanceerd puppydieet met maximaal 0,8 tot 1% calcium (% van droge stof) zowel een versneld proces van botvernieuwing kennen als een niet-verstoorde kraakbeengroei en verbening van het kraakbeen. In combinatie met een verminderde energieopname (dus niet te veel geven) schept dit voer de optimale omstandigheden voor een ongestoorde skeletontwikkeling.

HD en ED zijn dus geen erfelijke afwijkingen?

We hebben gezien dat voeding een belangrijke invloed heeft op de mate waarin HD en ED optreden. Dit geldt vooral voor jonge honden van grote rassen, die sneller groeien dan de pups van kleine rassen. Uit onderzoeken van Nap c.s. onder dwergpoedels bleek dat een teveel aan mineralen slechts milde, klinisch niet-relevante gevolgen had voor de skeletontwikkeling bij deze kleine tot middelgrote honden. Dr. Ubbink en anderen toonden aan dat bij de Nederlandse Labradorpopulatie ED wordt aangetroffen in bepaalde verwante subpopulaties. Daarnaast toonde Ubbink aan dat LPC en OCD voornamelijk in verschillende subpopulaties optreden, en slechts zelden tegelijk in dezelfde subpopulatie worden gevonden. [8] In een onderzoek onder Berner Sennenhonden met röntgenologisch gediagnosticeerde ED (met name LPC met EI) bleek dat deze honden dezelfde levensstijl, huisvesting en voedingsregimes hadden als een vergelijkbare groep Berner Sennenhonden

met ED-vrije ellebooggewrichten op röntgenfoto's. Deze studies lijken aan te geven dat de ontwikkeling van ED onafhankelijk is van voeding, levensstijl of huisvesting. Populatieanalyse gaf aan dat HD en ED een lage erfelijkheidsgraad (h^2) hebben, die voor verschillende onderzochte rassen onder min of meer uniforme milieuomstandigheden varieert van 0,2 tot 0,6 voor HD, en van 0,24 tot 0,55 voor ED. [9] Met andere woorden: zowel HD als ED vereist een sterke invloed van het milieu om duidelijk tot uiting te komen.

Als we de resultaten van bovenstaande studies combineren, kan geconcludeerd worden dat HD en ED optreden bij honden van bepaalde rassen en dat deze afwijkingen zich zullen ontwikkelen onder bepaalde milieuomstandigheden. Naar de invloed van voeding - één van die omstandigheden - is veel onderzoek gedaan. Theoretisch zou het mogelijk zijn honden van kwetsbare rassen op te laten groeien onder milieuomstandigheden die het tot uiting komen van HD en ED bevorderen, om zo de genotypische lijders te vinden. We zullen echter meer geneigd zijn om jonge honden van HD- en ED-gevoelige rassen groot te brengen met een optimale kwaliteit en kwantiteit van voeding, en met beperkte beweging, om niet het risico te lopen dat we de ontwikkeling van skeletstoornissen stimuleren. Het gevolg daarvan is dat de genotypen van HD en ED onopgemerkt blijven in de populatie, en pas naar voren komen in een volgende generatie, als nakomelingen van fenotypisch vrije honden onder minder gunstige omstandigheden worden grootgebracht. Om te voorkomen de genen voor HD en ED in de

populatie verspreid raken, dienen de fokdieren nauwgezet op HD en ED onderzocht te worden, met de meest moderne technieken. Voor de fokkerij moeten honden met onaangetaste gewrichten of met de minst ernstige gradatie van de stoornis worden ingezet.

Onderzoek van volledige nesten van Labrador Retrievers toonde aan dat uit fenotypisch gezonde ouders honden met ED worden geboren. [10] Uit analyse bleek dat het gen voor LPC in dit ras hoogstwaarschijnlijk dominant met variabele expressie is: vooral bij reuen correspondeert het genotype met het fenotype, terwijl bij de teven het gen voor LPC verborgen kan blijven. Deze wijze van vererving is een tweede oorzaak voor onverwacht her-optreden van een skeletafwijking in een volgende generatie. Onderzoek bij honden met HD heeft aangetoond dat dit wellicht een polygenetische stoornis is, waarbij meerdere afwijkende genen moeten samenkomen om de HD tot uiting te brengen in een aangetaste hond. [11] Aanvullend op het onderzoek van individuele fokdieren, zal nakomelingen- en familieonderzoek helpen om inzicht te krijgen in de genotypen van het fokmateriaal. Er zijn aanwijzingen, op basis van recent moleculair-biologisch onderzoek, dat zowel HD als ED "major gene" fenomenen zijn, dat wil zeggen dat één of meer genen een hoofdrol spelen bij het optreden van deze afwijkingen. Het is de verantwoordelijkheid van de internationale kennelclubs om onderzoek te stimuleren en te ondersteunen om deze genen te lokaliseren, om zo de dragers, die de afwijkende genen aan de volgende generatie doorgeven, te kunnen

opsporen. Het zal nog enige hondengeneraties duren alvorens DNA-onderzoek voor HD of ED realiteit is. Daarom is het nu tijd dat de internationale kennelclubs tot een uniform systeem van beoordeling en registratie komen en bekendmaken op welke methode hun beoordeling is gebaseerd, zodat fokkers in binnen- en buitenland inzicht krijgen in de status van heup- en ellebooggewrichten. Op dit moment hebben we te maken met een gevaarlijke paradox: honden uit landen met de meest gevoelige beoordelingsmethode voor HD en ED kunnen lager scoren en het daardoor op de internationale markt verliezen van honden die getest zijn met behulp van onderzoeksmethoden die volgens de moderne veterinaire inzichten niet meer acceptabel zijn.

Samenvatting:

HD en ED zijn beide stoornissen in de ontwikkeling van het snelgroeiende skelet, die samengaan met veel lijden voor de aangetaste honden en hun eigenaars. In risicorassen treden HD en ED veelvuldiger en in ernstiger mate op bij honden die worden grootgebracht op voer met een hoog vitamine- of mineralengehalte, op voer verrijkt met mineraal- of vitaminesupplementen, of wanneer het voedselaanbod onbeperkt is. Anderzijds kan een verlaagde inname van calcium (optimaal is 0,8-1,0% Ca/droge stof) en beperkte energieopname het optreden van HD en ED onderdrukken. De wijze van vererving, de lage erfelijkheidsgraad en de grote invloed van milieuomstandigheden (vooral dagelijkse voeding) op het optreden van HD en ED in genotypisch aangetaste dieren kunnen de redenen zijn dat fokdieren waarvan werd aangenomen dat zij vrij waren van HD en ED toch lijders onder hun nakomelingen hebben. DNA-testen dienen het toekomstige doel voor internationale kennelclubs en rasverenigingen te zijn. Nauwgezet en consequent testen van fokdieren en hun naaste verwanten, en heldere internationale certificering van heup- en elleboogstatus zijn de belangrijkste punten voor de hedendaagse kynologie om verspreiding van de genen gerelateerd aan HD en ED binnen de risicorassen, en daarmee het optreden van deze invaliderende stoornissen, tegen te gaan.

*Bovenstaand artikel is niet bedoeld om mensen te doen geloven dat ze het altijd zelf schuld zijn als HD of ED optreedt. Het is echter wel belangrijk te weten dat omgevingsfactoren ook een belangrijke rol spelen. Ondanks dit, is het toch **niet** verstandig om met röntgenologisch slechte honden te fokken.*

Goede heupen en ellebogen blijft ook afhankelijk van de kwaliteiten van de ouders en voorouders.

(HD/ED-vrij zijn en kan toch gerelateerd genotypisch aangetast zijn)