

Promotieonderzoek Dr. Paul Mandigers^a

Paul Mandigers, werkzaam als Internist in het Veterinair Specialistisch Centrum "De Wagenrenk" en toegevoegd onderzoeker bij de Hoofdafdeling Geneeskunde van Gezelschapsdieren promoveerde op een proefschrift dat luidt: "Insights in the pathogenesis of Dobermann hepatitis".^a

Inleiding

Dobermann hepatitis wordt, in vergelijking met andere rassen, relatief vaak gezien. Volgens zijn en eerder uitgevoerd onderzoek van Speeti^b is de proportionele mortaliteit^c van de ziekte ongeveer 1 tot ongeveer 6%. De ziekte verloopt over het algemeen fataal. Het zijn meestal teefjes van 4 tot 7 jaar oud die min of meer acuut geelzucht, anorexie, vermageren, maagdarmproblemen en eventueel ascites^d ontwikkelen. Hoewel therapieën zoals prednisolon, penicillamine en ursocolzuur geprobeerd zijn sterven de honden meestal binnen enkele weken tot maanden. Genoeg redenen voor dit onderzoek.

Bij het onderzoek stonden twee vraagstellingen centraal: speelt een abnormaal kopermetabolisme en/of een abnormale immuun respons een rol bij het ontwikkelen van de dodelijke Dobermann hepatitis.

Speelt koper een rol?

Koper is weliswaar een essentieel metaal maar kan bij bepaalde ziekten als een toxisch product gaan fungeren. Bekende ziekten zijn Wilson's disease bij de mens en kopertoxicose bij de Bedlington terriër. Bij beide ziekten kan de lever (levercel) het normaal opgenomen koper niet goed uitscheiden naar de gal. Hierdoor slaat de levercel dit koper op in het celvocht. Onder bepaalde omstandigheden kan dit koper vrij komen en de cel beschadigen. Deze celbeschadiging is een belangrijke prikkel voor het ontstaan van de hepatitis. Doordat de schade pas na vele jaren manifest wordt, is het verloop aanvankelijk onopvallend. Pas wanneer de lever te ernstig beschadigd is, of niet meer goed kan functioneren,^e worden de honden ziek. Opmerkelijk genoeg zijn het bij de Dobermann honden voornamelijk teefjes. Bij de Bedlington terriër is dit niet het geval. Al sinds de eerste publicaties wordt een verhoogde koper concentratie in de afwijkende levers gevonden. Echter of dit nu oorzaak of gevolg was tot op voor kort onduidelijk. Een deel van dit onderzoek heeft zich hierop

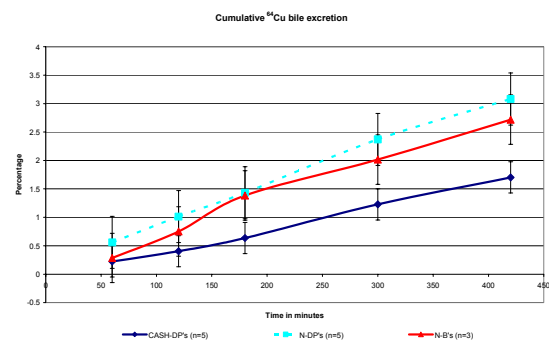
gericht.

Een abnormale immuun-respons?

Een tweede mogelijke oorzaak is een afwijkende immuun-respons. Juist het feit dat het bijna altijd teefjes zijn maar ook het type ontsteking heeft aanleiding gegeven tot die gedachte.

Start van het onderzoek: 1999

Over het eerste deel van het onderzoek is al een keer een publicatie in het DVIN blad verschenen. Kort samengevat komt het erop neer dat we in 1999 en 2000 een grote groep eigenaren van zover bekend gezonde driejarige Dobermannen hebben aangeschreven. Uiteindelijk zijn er 106 Dobermannen onderzocht en maar liefst 21% bleek een subklinische hepatitis te hebben.^f Gedurende een periode van drie jaar werden deze honden vervolgd. Bij de meeste honden verdween de hepatitis weer. Slechts bij 6 honden persisteerde de hepatitis. Op zich is het spontaan genezen van een hepatitis niet vreemd. Er bestaan veel oorzaken en de meeste vormen zijn gelukkig onschuldig. Echter bij deze zes honden bleef de hepatitis niet alleen bestaan maar steeg gedurende de jaren het lever koper gehalte fors. En juist bij deze honden bleek de hepatitis rond de gebieden met de koperstapeling te zitten. Bij vijf van deze vergelijkbare Dobermannen werd met behulp van radioactief koper gekeken of deze honden een vertraagde uitscheiding naar hun gal hadden. Ten opzichte van vijf normale Dobermann honden bleek dit verschil statistisch significant te zijn. Zie ook figuur 1.



Figuur 1: Kummulatieve ⁶⁴Cu excretie naar de gal bij drie groepen van honden. CASH-DP staat voor de Dobermannen met hepatitis en geassocieerd met koper, N-DP voor normale Dobermannen en N-B zijn drie gezonde normale Beagles. Na 420 minuten bleek het verschil tussen de twee groepen gezonde honden en de afwijkende groep significant te zijn.

Overgenomen met toestemming uit: Mandigers PJJ, Bode P, Ingh TSGAMvd, van Wees A, van den Brom WE, Rothuizen J. Impaired hepatic ⁶⁴Cu excretion in Dobermann dogs with subclinical hepatitis. Submitted to Research in Veterinary Science.

Ook zijn in de laatste fase van dit onderzoek met behulp van DNA onderzoek een aantal bekende kopergenen onderzocht bij de bovenstaande groepen maar ook bij Dobermannen gestorven aan Dobermann hepatitis. Tot op heden is het afwijkende gen echter nog niet gevonden. We weten echter nog niet van alle genen hun bestaan af. Dus dit onderzoek zal voorlopig nog voortgezet worden.

In het tweede deel van het onderzoek werd dus ingegaan op de mogelijke rol van een afwijkende immuun respons. Allereerst werd bekeken of Dobermann honden met de koper geassocieerde hepatitis, en/of Dobermannen gestorven aan Dobermann hepatitis een afwijkende DLA^g morfologie hebben in vergelijking tot gezonde Dobermann honden. Helaas bleek dat er bijzonder weinig genen variatie was in dit systeem.

De mate van homozygotie^g was dusdanig dat er geen verschil kon worden aangetoond.^h Het laatste deel van het onderzoek betrof twee mogelijke behandelingen. Allereerst werd middels een dubbelblinde placebo gecontroleerd behandeling met nandrolaat, een mogelijk immuun modulatieve stof, een groep van 21 Dobermann honden met subklinische hepatitis behandeld. Er werd geen verschil gevonden. Als tweede behandeling werd gekozen voor penicillamine. Deze koper-chelatieveⁱ stof met mogelijk ook een ontstekingsremmende werking, werd ingezet bij 5 Dobermann teven welke al meer dan 3 jaar een met koper geassocieerde subklinische hepatitis hadden. Na vier maanden therapie bleek de hepatitis bij alle vijf honden afgenomen te zijn en was het koper gehalte van de lever statistisch significant gedaald.^j

De conclusie van dit onderzoek is dat bij Dobermann, net als bij bijvoorbeeld de Bedlington terriër, West Highland White terriër, de Skye terriër en de Dalmatische hond een vorm van koperstapeling voorkomt. Voor de immuun-gemedieerde theorie werd geen bewijs gevonden. Hoe de koperstapeling exact plaats vindt is nog niet ontdekt. Het onderzoek zal echter voortgezet worden.

Dankwoord:

Ruim 250 verschillende Dobermann eigenaren hebben aan dit onderzoek meegewerkt. Het spreekt voor zich dat wij deze eigenaren bijzonder dankbaar zijn. Zonder hun soms geheel belangeloze inzet was dit belangrijke onderzoek niet mogelijk geweest.

Noten

^a Mandigers PJJ. Insights in the pathogenesis of Dobermann hepatitis. Proefschrift Universiteit Utrecht. p1-244

^b Speeti M, Ihantola M, Westermarck E. Subclinical versus clinical hepatitis in the dobermann: evaluation of changes in blood parameters. J.Small Anim Pract. 1996;37:465-470.

^c Proportionele mortaliteit: in een bepaalde periode, aan een specifieke doodsoorzaak, gestorven dieren gedeeld door het totale aantal dieren wat in diezelfde periode is gestorven.

^d Ascites: een abnormaal toegenomen hoeveelheid vrij vocht in de buikholte. Meestal neemt hierdoor de buikomvang toe.

^e Aanvankelijk ontstaat alleen een geringe ontsteking. In de loop der jaren vindt levercelverval en ombouw plaats. Het eindstadium is een levercirrhose.

^f Mandigers PJJ, Ingh TSGAMvd, Bode P, Teske E, Rothuizen J Association between liver copper concentration and subclinical hepatitis in Doberman pinschers. J.Vet.Intern.Med. 2004;18:647-650.

^g Wanneer de twee allelen van een gen gelijk zijn spreekt men van homozygotie. De meeste Dobermannen hebben weinig verschillende genen.

^h Nagenoeg 90% van alle Dobermann honden is homozygoot voor een specifiek DRB1, DQA1 en DQB1 haplotype.

ⁱ Penicillamine zorgt ervoor dat opgeslagen koper uit de lever wordt weg gevangen.

^j Mandigers PJJ, Ingh TSGAMvd, Bode P, Rothuizen J. Improvement in liver pathology after 4 months of D-penicillamine in 5 Doberman pinschers with subclinical hepatitis. J.Vet.Intern.Med. 2005;19:34-37