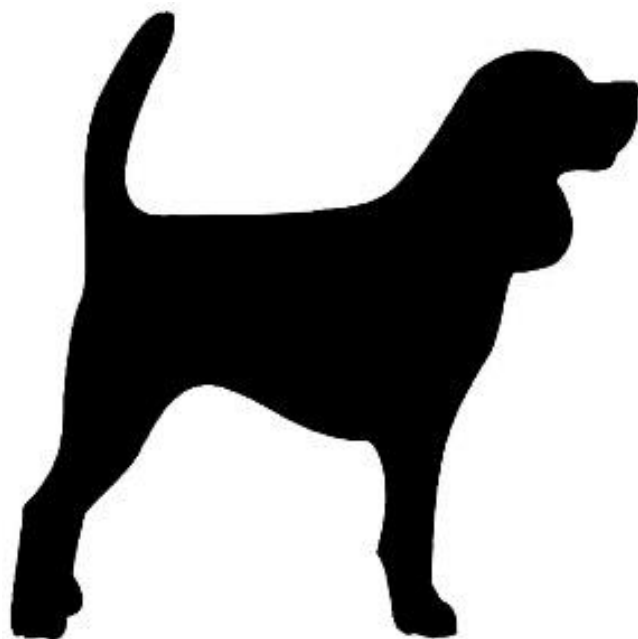


# **(DNA) Gezondheidstests bij de Beagle**

**Oktober 2019**





# Inhoudsopgave

Blz.

<b>H1</b>	<b>Inleiding</b>	<b>5</b>
1.1	Aanleiding	5
1.2	Samenstelling commissie	5
1.3	Doelstelling	5
<b>H2</b>	<b>Termen, definities en afkortingen</b>	<b>6</b>
2.1	Ziekte	6
2.2	Aandoening	6
2.3	Syndroom	6
2.4	Symptoom	6
2.5	Erfelijke ziekte	6
2.6	Genetica	6
2.7	Overerving	6
2.8	Populatie	6
2.9	Beagle populatie	7
2.10	Look-alike	7
2.11	Kynologie	7
2.12	FCI	7
2.13	Raad van Beheer	7
2.14	Project Fairfok	7
2.15	Overige termen	7
<b>H3</b>	<b>De basis van genetica en overerving van een erfelijke afwijking of ziekte</b>	<b>7</b>
3.1	Genen en DNA	7
3.2	Voortplanting	8
3.3	Erfelijke afwijking of ziekte	10
3.4	Overerving van erfelijke afwijking of ziekte	11
3.5	Populatiegenetica	13
3.6	Testen op erfelijke aandoeningen	14
3.7	Wat betekent dit voor de fokkerij?	14
<b>H4</b>	<b>Welke (erfelijke) ziektes en aandoeningen zijn bekend bij de Beagle?</b>	<b>15</b>
4.1	Informatiebronnen	15
4.2	Faculteit Diergeneeskunde/ ExpertiseCentrum Genetica Gezelschapsdieren (ECGG)	15
4.3	FCI Breeding Commission	16
4.4	Informatie van het Dr. Van Haeringen Instituut en de diverse Beagle Clubs ten aanzien van het voorkomen van (erfelijke) ziektes en aandoeningen.	16
4.4.1	Chondrodystrofie	16
4.4.2	Hypocatalasie	17
4.4.3	Selectieve Cobalanine Malabsorptie 1 (IGS)	17
4.4.4	Cerebellaire Abiotrofie (NCCD)	17
4.4.5	Musladin-Lueke Syndroom (MLS)	17
4.4.6	Osteogenesis Imperfecta	18
4.4.7	Factor-VII deficiëntie	18
4.4.8	Pyruvaatkinase Deficiëntie (PKDef) 3	18
4.4.9	Glaucoma (POAG)	18
4.4.10	Hyperuricemie (HUU)	18

**Vervolg H4**

4.4.11	Lafora's disease	18
4.4.12	Heup Dysplasie (HD)	19
4.4.13	Overige (erfelijke) ziektes en aandoeningen	20

**H5 (Genetische) gezondheidstests 20**

5.1	De waarde/ limitatie van genetische tests	20
5.2	Aangeraden en verplichte gezondheidstests Beagle & Hound Clubs	22
5.2.1	Tabel: Aangeraden en verplichte gezondheidstests Beagle & Hound	22
5.2.2	Opmerkingen bij tabel 5.2.1	24

**H6 Overzicht beschikbare DNA gezondheidstests laboratoria 25**

6.1	Laboratoria	25
6.2	Tabel 6.2.1: Overzicht beschikbare DNA gezondheidstests diverse laboratoria (met prijzen 29-09-2019, incl. BTW)	26

**H7 Conclusie en Aanbevelingen 27**

7.1	Conclusie	27
7.1.1	Voorkomende ziektebeelden bij de Beagle	27
7.1.2	(DNA) Gezondheidstests, fokreglementen & transparantie van uitslagen	28
7.2	Aanbevelingen	28

**H8 Slotwoord 29****Bronnen****Bijlage 1: Uitleg erfelijke ziektes & aandoeningen****Bijlage 2: Aangeraden en verplichte gezondheidstests Nederlandse Rasgroep 6 Clubs, inclusief opmerkingen t.a.v. tabel**

# H1 Inleiding

## 1.1 Aanleiding

Tijdens de Algemene Ledenvergadering van de Beagle Club Nederland (BCN), gehouden op 3 april 2019 werd er door een aantal leden een discussie met het Bestuur van de BCN aangezwengeld rondom het verplichten van (DNA) gezondheidstests voor fokdieren en hier omtrent fokbeleid te realiseren. De discussie ging vooral over Lafora disease, al gingen er ook stemmen op om tests op andere erfelijke ziektes en aandoeningen te gaan verplichten.

Het Bestuur gaf aan dat dit normaal gesproken door de Kynologische Commissie (KC) wordt besproken met de fokkers maar dat er onder de fokkers veel verschillende meningen zijn waardoor beleid (testen en fokbeleid) dat door alle fokkers gedragen wordt, lastig is vast te stellen. Ook was er discussie in hoeverre de club (lees: de KC en/of het bestuur) verantwoordelijk is voor het opleggen van verplichte tests. Door enkele leden werd aangegeven dat andere rasverenigingen wel degelijk verplichtingen hebben opgenomen in hun fokreglement en dat (verbetering van) de gezondheid van het ras één van de verantwoordelijkheden is van een rashondenvereniging.

Hierop ontstond in de vergadering het idee om een Commissie samen te stellen die in beeld gaat brengen welke erfelijke ziekten en daarmee mogelijk ook gezondheidstesten er zijn voor de Beagle. En welke standpunten andere (Beagle) rasverenigingen in het buitenland hebben ingenomen t.a.v. aangeraden of verplichte gezondheidstests. Daarbij kijkend naar de nu bekende informatie op het Internet, bij Rasverenigingen (van de Beagle) in het buitenland en bij (Nederlandse) fokkers die hun informatie willen delen met deze Commissie.

## 1.2 Samenstelling Commissie

De tijdens de ALV aangestelde Commissie bestaat uit Corry van Herk en Ann Heinhuis-Guiver.

Corry heeft ervaring met het fokken van Beagles en is in het verleden als fokker lid van de kynologische commissie van de BCN geweest. Vanuit haar reguliere werk heeft ze veel ervaring met het schrijven van beleidsstukken. Corry is nauw betrokken geweest bij het formuleren van de doelstelling en de opzet van dit onderzoek.

Ann heeft geen achtergrond in de fokkerij. Ze is verpleegkundige met ruim 15 jaar ervaring in een academisch ziekenhuis waar evidence based wordt gewerkt en onderzoek wordt gedaan. Als Senior Verpleegkundige Opleidingen heeft ze op diverse afdelingen gewerkt en heeft ze onder andere verpleegkundige protocollen geschreven. Alle protocollen voor uit te voeren verpleegtechnische handelingen moeten wetenschappelijk onderbouwd zijn. Het is een denk- en werkwijze waar ze zeer in thuis is. Ann heeft – naast het formuleren van de doelstelling en opzet van dit onderzoek – dit onderzoek uitgevoerd, de gegevens geanalyseerd en dit rapport verder uitgewerkt.

Corry en Ann hebben geen (fokkers)belang bij het wel/ niet verplicht stellen van gezondheidstests en zijn er uitdrukkelijk niet op uit om te adviseren lukraak alle gezondheidstests te gaan verplichten. De inzet is om het bestuur van de BCN te informeren over de stand van zaken rondom (DNA) gezondheidstests binnen het Beagle ras, welke onderbouwing er is voor de diverse testen en welke kosten daaraan verbonden zijn. Eventuele aanbevelingen die aan het eind van dit verslag worden gedaan, zijn niet bindend. Het is aan de kynologische commissie en het bestuur van de BCN om eventuele vervolgstappen te bepalen.

## 1.3 Doelstelling

Deze rapportage heeft tot doel het Bestuur en de Kynologische commissie van de BCN zo volledig mogelijk te informeren over:

1. De bekende erfelijke ziekten in de Beagle
2. De mogelijke officiële (DNA) gezondheidstesten:
  - Welke tests zijn beschikbaar?
  - Wat is de (wetenschappelijke) onderbouwing van deze tests?
  - Wat zijn de kosten van deze (combinatie) tests?

### 3. Beleid Beagle rasverenigingen in de ons omringende landen m.b.t.:

- Het testen op erfelijke ziekten?
- De registratie en inzichtelijkheid van deze testresultaten
- Het fokbeleid t.a.v. ouderdieren die drager/ lijder zijn van bepaalde erfelijke aandoeningen.

Hierbij neemt de commissie ook landen mee die verder weg liggen, maar waarvan bekend is dat het DNA van Beagles uit die lijnen voorkomt in de foklijnen in Nederland.

Verder wordt het fokbeleid van Rasgroep 6 rasverenigingen in Nederland bekeken. In bijlage 2 staat een overzicht van wat Rasgroep 6 rasverenigingen in Nederland doen m.b.t. het testen op erfelijke ziekten, registratie van deze testresultaten en welk fokbeleid zij eventueel hebben ingesteld. We nemen de gegevens uit deze bijlage verder niet mee in dit rapport. Ze zijn alleen bedoeld om een beeld te krijgen van wat andere rasverenigingen in Nederland doen m.b.t. (DNA) gezondheidstests.

## H2 Termen, definities & afkortingen

### 2.1 Ziekte

Ziekte is datgene wat de oorzaak is van het feit dat de hond ziek is. Er zijn veel soorten ziekten, variërend van onschuldige aandoeningen tot ernstige en levensbedreigende aandoeningen. Een ziekte kan plotseling optreden, bijvoorbeeld door een virus, maar kan ook aangeboren zijn. Andere woorden die voor het woord ziekte worden gebruikt zijn: aandoening, afwijking, kwaal en ongemak.

### 2.2 Aandoening

Een aandoening kan een ziekte zijn maar ook een syndroom, of een symptoom. We kunnen van een aandoening dus zeggen dat het een verzamelnaam is voor alles wat niet goed is aan lichaam of geest.

### 2.3 Syndroom

Veel ziekten worden als een syndroom beschreven. Van een syndroom kan gezegd worden dat het om een ziekte gaat waarbij altijd dezelfde symptomen aanwezig zijn, maar waarvoor niet één eenduidige test bestaat om het vast te stellen. Vaststelling gebeurt meestal op basis van uitsluiten van vergelijkbare, testbare ziektes. Een syndroom gaat dus om een verzameling symptomen die samen de ziekte vormen.

### 2.6 Symptoom

Symptomen zijn ziekteverschijnselen. Bij veel ziekten wordt over symptomen gesproken. Dit zijn de verschijnselen of kenmerken die duiden op een afwijking, ziekte of handicap. Een bekend voorbeeld is het hebben van diarree. Diarree is een symptoom. De oorzaak kan een infectieziekte zijn, maar ook stress (psychische ziekte).

### 2.7 Erfelijke ziekte

Een erfelijke ziekte is een aandoening die van generatie op generatie kan worden doorgegeven door een afwijking in de genen.

### 2.6 Genetica

Genetica of erfelijkheidsleer is de wetenschap die erfelijkheid probeert te beschrijven en verklaren. Het inzicht dat levende wezens eigenschappen van hun ouders erven wordt al duizenden jaren gebruikt bij het kweken van gewassen en fokken van dieren.

### 2.7 Overerving

Het doorgeven van biologisch erfelijke eigenschappen

### 2.8 Populatie

Alle potentieel onderling voortplantende individuen van die soort. In dit stuk: alle Beagles met stamboek ter wereld.

## 2.9 Beagle populatie

Alle Beagles met stamboom ter wereld, tenzij specifiek wordt aangegeven dat het de Beagle populatie in Nederland betreft. De zogenaamde look-alike Beagles worden niet onder deze populatie bedoeld en worden zo nodig apart benoemd.

## 2.10 Look-alike

Letterlijk: een dubbelganger. In dit stuk: een hond die in uiterlijk lijkt op een Beagle, maar niet raszuiver is. M.a.w. geen door de FCI erkende stamboom heeft.

## 2.11 Kynologie

Kynos betekent hond. Kynologie is geen erkende wetenschappelijke discipline, maar de term wordt gebruikt met betrekking tot alles wat met de afstamming en de vereisten voor rashonden te maken heeft.

## 2.12 FCI

Fédération Cynologique Internationale: de internationale overkoepelende organisatie op kynologisch gebied.

## 2.13 Raad van Beheer

Overkoepelend orgaan van de Nederlandse kynologie, lid van de FCI.

## 2.14 Project Fairfok

In 2014 is - op verzoek van het Ministerie van Economische Zaken- de Raad van Beheer in samenwerking met andere organisaties uit de hondensector een platform gestart. Dit platform heeft het project Fairfok opgezet met als doel: samen met de belangrijkste organisaties uit de hondensector maatregelen te formuleren die de gezondheid, het gedrag en het welzijn van honden in Nederland structureel verbeteren.

## 2.15 Overige termen

Overige termen worden in de tekst uitgelegd.

# H3 De basis van genetica en overerving van een erfelijke afwijking of ziekte

## 3.1 Genen en DNA

Het lichaam van elk dier, dus ook dat van ons, bestaat uit cellen. Elke cel heeft een kern. In die celkern liggen chromosomen waarop ons erfelijk materiaal ligt. Een chromosoom bestaat uit een streng DNA. Op die streng liggen de genen. Elk gen is een soort mal waarmee eiwitten worden gemaakt. De eiwitten zorgen ervoor dat er een heel lichaam kan worden opgebouwd. In de genen ligt bijvoorbeeld vast welke kleur ogen en welke kleur haar je hebt. Mensen hebben 23 verschillende chromosomen. Van elk chromosoom zijn er twee: ze vormen chromosomenparen. In totaal hebben mensen dus 46 chromosomen (23 paren). Bij honden zijn dit er 78 (39 paren).

Van alle chromosomenparen in de celkern, is één paar anders dan de rest. Dat zijn de twee geslachtschromosomen. Dit paar bepaalt of een dier een mannetje of een vrouwtje is. Er zijn twee verschillende geslachtschromosomen: het Y-chromosoom en het X-chromosoom. Op het X-chromosoom liggen veel genen, maar op het Y-chromosoom zijn dat er maar weinig. Het Y-chromosoom is dan ook veel kleiner dan het X-chromosoom. Een geslachtschromosomenpaar kan bestaan uit twee X-chromosomen of uit een X- en een Y-chromosoom. Twee Y-chromosomen bij elkaar komt normaal gesproken niet voor.

Bij zoogdieren is een dier met twee X-chromosomen een vrouwtje. Een dier met een X- en een Y-chromosoom is een mannetje.

De genen liggen achter elkaar op de chromosomen. Elk gen kan een eigenschap van een dier bepalen. Bijvoorbeeld de stand van de oren of de kleur van de vacht. Er bestaan ook eigenschappen waarbij meerdere genen samenwerken.

Omdat de genen op de chromosomen liggen en er van elk chromosoom twee zijn, bestaan er ook van elk gen twee kopieën: een op elk chromosoom van het chromosomenpaar. De twee kopieën van het gen werken samen. Ze coderen weliswaar voor dezelfde eigenschap, maar ze kunnen elk voor een andere invulling van die eigenschap coderen. Bijvoorbeeld: voor de eigenschap haarlengte kan één kopie coderen voor lange haren of voor korte haren. Een dier met twee kopieën voor lange haren, heeft een lange vacht; een dier met twee kopieën voor korte haren, heeft een korte vacht. Zo'n kopie noemen we een allel.

Maar wat gebeurt er als een dier één allel heeft voor lange haren en één allel voor korte haren? Doorgaans is het zo dat één allel overheersender is dan het andere allel. We noemen dat allel dan "dominant". Het allel dat ondergeschikt is, noemen we "recessief". We noteren dat door het dominante allel met een hoofdletter en het recessieve allel met een kleine letter te schrijven.

In het geval van haarlengte schrijven we het allel voor korte haren met een hoofdletter H, omdat deze dominant is. Het allel voor lange haren schrijven we met een kleine letter h, omdat deze recessief is. Als er in een cel één allel voor korte haren is en één allel voor lange haren, en het allel voor korte haren is dominant, dan "wint" het allel voor korte haren en zal het dier dus korte haren hebben. Voor haarlengte zijn de volgende mogelijkheden:  
 $H + H = HH = \text{kort haar}$   
 $H + h = Hh = \text{kort haar}$   
 $h + h = hh = \text{lang haar}$

Het is ook mogelijk dat twee verschillende allelen voor een eigenschap even sterk zijn. Dan winnen ze allebei niet, maar ontstaat er een mengvorm. Dit is bijvoorbeeld zo bij de bloedgroepen van een mens: het allel voor bloedgroep A (A) is even sterk als het allel voor bloedgroep B (B). Iemand heeft dan bloedgroep AB.

Een dier dat voor één gen twee gelijke allelen heeft, noemen we *homozygoot* voor die eigenschap. Een dier dat voor één gen twee verschillende allelen heeft, noemen we *heterozygoot* voor die eigenschap.

### 3.2 Voortplanting

Zoogdieren maken voor de voortplanting geslachtscellen aan: de eicel bij vrouwelijke dieren en de zaadcel bij mannelijke dieren. Dit zijn speciale cellen die van elk chromosoom maar één exemplaar hebben in plaats van twee. Als tijdens de paring de zaadcel en eicel samenkomen, vormen ze samen de eerste cel van het nieuwe dier. Die heeft daardoor weer van elke chromosoom twee stuks: één van de vader en één van de moeder. Zo worden erfelijke eigenschappen van de ouders doorgegeven aan de kinderen.

#### Voorbeelden

Zoals hiervoor omschreven kort haar is dominant over lang haar:

1. Stel - de moeder heeft lang haar (code hh) en de vader heeft kort haar (code HH of Hh). Hieruit kunnen dan de volgende combinaties ontstaan bij de nakomelingen:
  - 100% kans op nakomelingen met kort haar (figuur 1).
  - 50% kans op nakomelingen met lang haar en 50% kans op nakomelingen met kort haar (figuur 2).

Van moeder (hh)	Van vader (HH)	Vachtlengte van de nakomelingen
h	H	hH = kort haar
h	H	hH = kort haar

Figuur 1



Van moeder (hh)	Van vader (Hh)	Vachtlengte van de nakomelingen
h	H	hH = kort haar
h	h	hh = lang haar
h	H	hH = kort haar
h	h	hh = lang haar

*Figuur 2*

2. Stel - beide ouders hebben kort haar. Ze kunnen dan code HH of Hh hebben. Hieruit kunnen de volgende combinaties ontstaan bij de nakomelingen:
- 100% kans op nakomelingen met kort haar (figuur 3 en 4).
  - 75% nakomelingen met kort haar en 25% nakomelingen met lang haar (figuur 5).

Van moeder (HH)	Van vader (HH)	Vachtlengte van de nakomelingen
H	H	HH = kort haar
H	H	HH = kort haar

*Figuur 3*

Van moeder (HH)	Van vader (Hh)	Vachtlengte van de nakomelingen
H	H	HH = kort haar
H	H	HH = kort haar
H	H	HH = kort haar
H	h	Hh = kort haar

*Figuur 4*

Van moeder (Hh)	Van vader (Hh)	Vachtlengte van de nakomelingen
H	H	HH = kort haar
H	h	Hh = kort haar
h	H	hH = kort haar
h	h	hh = lang haar

*Figuur 5*

Mannelijke zoogdieren hebben, zoals eerder besproken, in de normale cellen een X- en een Y-chromosoom als paar. Daarvan zit er dus maar één in elke spermacel: of een X-chromosoom of een Y-chromosoom. In alle eicellen zit één X-chromosoom, want de normale cellen van vrouwelijke dieren hebben altijd twee X-chromosomen. De zaadcel van de vader bepaalt dus of de nakomeling een vrouwtje (X-chromosoom van vader en moeder) of een mannetje (Y-chromosoom van vader en X-chromosoom van moeder) wordt.

Op het X-chromosoom liggen veel genen, op het Y-chromosoom bijna niets. Dat betekent dat er van sommige genen twee allelen op het X-chromosoom liggen en één allel op het Y-chromosoom. Deze eigenschappen noemen we *geslachtsgebonden eigenschappen*: ze zijn verschillend bij vrouwelijke en mannelijke nakomelingen.

### **Voorbeelden**

De eigenschap haarlengte ligt op het X-chromosoom. We schrijven dan voor de dominante allel van kort haar XH en voor het recessieve allel lang haar Xh. Zoals hiervoor omschreven kort haar is dominant over lang haar.

Hieruit kunnen dan weer de volgende combinaties komen:

- 1 Stel - de moeder heeft lang haar (code XhXh) en de vader heeft kort haar (code XHY). Hieruit kunnen dan de volgende combinaties ontstaan bij de nakomelingen: alle vrouwelijke nakomelingen met kort haar en alle mannelijke nakomelingen met lang haar (figuur 6).

Van moeder (XhXh)	Van vader (XHY)	Vachtlengte van de nakomelingen
Xh	XH	XhXH = vrouwelijk met kort haar
Xh	Y	XhY = mannelijk met lang haar

Figuur 6

2. Stel - beide ouders hebben kort haar. De moeder kan dan de code XHXH of XHXh hebben en de vader zal XHY hebben. Hieruit kunnen de volgende combinaties ontstaan bij de nakomelingen:
- 100% nakomelingen met kort haar (figuur 7)
  - Alle vrouwelijke nakomelingen hebben kort haar, 50% van de mannelijke nakomelingen heeft kort haar en 50% van de mannelijke nakomelingen heeft lang haar (figuur 8)

Van moeder (XHXH)	Van vader (XHY)	Vachtlengte van de nakomelingen
XH	XH	XHXH = vrouwelijk met kort haar
XH	Y	XHY = mannelijk met kort haar

Figuur 7

Van moeder (XHXh)	Van vader (XHY)	Vachtlengte van de nakomelingen
XH	XH	XHXH = vrouwelijk met kort haar
XH	Y	XHY = mannelijk met kort haar
Xh	XH	XhXH = vrouwelijk met kort haar
Xh	Y	XhY = mannelijk met lang haar

Figuur 8

3. Stel - de moeder heeft kort haar en de vader heeft lang haar. De moeder heeft dan code XhXh en de vader heeft code XHY. Hieruit ontstaan de volgende combinaties: alle vrouwelijke nakomelingen hebben kort haar en alle mannelijke nakomelingen hebben lang haar (figuur 9)

Van moeder (XhXh)	Van vader (XHY)	Vachtlengte van de nakomelingen
Xh	XH	XhXH = vrouwelijk met kort haar
Xh	Y	XhY = mannelijk met lang haar

Figuur 9

4. Stel - beide ouders hebben lang haar. De moeder heeft dan code XhXh en de vader XhY. Hieruit zal 100% van de nakomelingen lang haar hebben (figuur 10)

Van moeder XhXh	Van vader XhY	Vachtlengte van de nakomelingen
Xh	Xh	XhXh = vrouwelijk met lang haar
Xh	Y	XhY = mannelijk met lang haar

Figuur 10

### 3.3 Erfelijke afwijking of ziekte

Rashonden zijn voor meer genen *homozygoot* dan kruisingen, waardoor ze niet alleen heel erg op elkaar lijken, maar ook een grotere kans hebben op een erfelijke ziekte. Ongeveer één op de tienduizend mensen heeft een erfelijke ziekte; dat is 0,01 procent. Bij rashonden ligt dit (afhankelijk van het ras en de aandoening) tussen de 5 en de 50 procent. Vele malen hoger dus.

Soms gaat er bij het iets mis in de genen en ontstaat er een verandering. Zo'n verandering noemen we een *mutatie*. Een mutatie kan spontaan ontstaan door een foutje in de celdeling of door invloed van buitenaf zoals bijvoorbeeld straling. Zo'n mutatie kan ervoor zorgen dat er iets mis gaat in het bouwplan van een dier, bijvoorbeeld een gaatje in het hart. Maar het kan er ook voor zorgen dat het dier er anders uit gaat zien dan zijn ouders, bijvoorbeeld een andere kleur vacht. Net als de normale, originele genen, worden ook de mutaties van genen via de chromosomen in het DNA van de ouders doorgegeven aan hun nakomelingen.

Een *erfelijke aandoening* is een ziekte of afwijking die van ouder op kind wordt doorgegeven door een *mutatie* in de genen. In natuurlijke omstandigheden heeft slechts een heel klein deel van een populatie een erfelijke

aandoening. Maar als mensen dieren gaan fokken en selecteren op (uiterlijke) kenmerken, wordt het anders. Een kenmerk is vaak ontstaan als een afwijking in een gen, waardoor een hond bijvoorbeeld ineens een kortere neus heeft, of een langere rug, of een andere vacht. Als mensen dat mooi vinden, wordt er vaak bewust mee verder gefokt.

Dat hoeft niet zo erg te zijn, want lang niet elke verandering in de genen is ook slecht voor de hond. Maar er zijn veranderingen die ervoor zorgen dat het welzijn en de gezondheid van een dier er op achteruit gaan. Dit gebeurt bijvoorbeeld als:

- er steeds weer wordt gekozen voor extreme uiterlijke kenmerken (te platte neus, te korte poten, etc.).
- steeds dezelfde fokdieren worden gebruikt die het beste het fokdoel benaderen, waardoor slechts een klein aantal dieren heel veel gebruikt wordt om mee verder te fokken (= een kleine *genenpoel*). Hierdoor kan de verwantschap in zo'n populatie flink toenemen, veel dieren hebben gemeenschappelijke voorouders. Als een van die voorouders een foutje in zijn erfelijk materiaal heeft, dan wordt ook dat foutje aan heel veel nakomelingen doorgegeven. Dat ontdekt men soms pas als zo'n fout gen al flink door een ras verspreid is en veel dieren een afwijking vertonen.
- er geselecteerd wordt op een gen voor een bepaald kenmerk. Hier kan het zijn dat men andere genen 'automatisch' mee selecteert. Als die meeliftende genen negatieve eigenschappen hebben, of als er een fout ontstaat in zo'n gen, dan wordt zo'n fout dus ook steeds doorgegeven aan de nakomelingen, hoewel men er niet bewust op selecteert.
- één gen meerdere eigenschappen bepaalt. Als één van die eigenschappen een gewenste eigenschap is, waar op geselecteerd wordt, dan worden ook de andere eigenschappen waar dat gen voor codeert steeds doorgegeven. Bijvoorbeeld: Stel dat er een gen is dat ervoor zorgt dat een dier afwijkende kleuren krijgt, namelijk een witte vacht en blauwe ogen. Als men dat mooi vindt, dan kan men daarop gaan selecteren en juist met die dieren verder fokken. Maar dan kan blijken dat hetzelfde gen er ook voor zorgt dat het dier doof is! Men fokt dus op witte dieren met blauwe ogen, maar de aandoening 'doofheid' wordt zo óók meegefokt.

### 3.4 Overerving van erfelijke afwijking of ziekte

Heeft een van beide ouders een foutje in een van zijn genen, bijvoorbeeld een dat zorgt voor een oogafwijking, dan kan het dus zijn dat het kind dat foutje ook meekrijgt. Op die manier kan een foutje dat toevallig ontstaat, daarna steeds worden doorgegeven aan de nakomelingen van een dier.

Omdat elk chromosoom en dus ook elk gen dubbel voorkomt, kan het effect van zo'n foutje verschillend zijn. Zoals eerder vermeld, zijn er sterke (*dominante*) en minder sterke (*recessieve*) genen. Als een dier van de ene ouder een goed gen heeft gekregen en van de andere ouder een fout gen, en het goede gen is dominant: dan overstemt het goede gen het foute gen.

Erfelijke ziektes kunnen op verschillende manieren worden overdragen:
















- *Enkelvoudig recessief overervende aandoening*: een hond kan de ziekte alleen krijgen als hij van beide ouders hetzelfde afwijkende allel krijgt (zie figuur 11).
- *Enkelvoudig dominant overervende aandoening*: een hond hoeft maar van één ouder een afwijkend allel te krijgen om de ziekte te krijgen (zie figuur 12).
- *Geslachtsgebonden aandoening*: óf teven, óf reuen hebben kans op de aandoening.
- *Polygenetische erfelijke aandoening*: er zijn meerdere genen betrokken bij het ontstaan van de ziekte; het is heel lastig om de kans op zieke of gezonde individuen in te schatten.

Een individu kan voor een erfelijke ziekte *vrij*, *drager* of *lijder* zijn:









1. Een hond die vrij is, heeft van beide ouders het gezonde gen gekregen, heeft de ziekte dus niet en kan de genetische afwijkingen ook niet doorgeven aan zijn nakomelingen.
2. Een drager heeft één gezond en één ziek gen.
  - a. In geval van een recessief overervende aandoening is hijzelf niet ziek, maar kan hij de ziekte wel doorgeven (enkelvoudig recessieve overerving).
  - b. In geval van een dominant verervende aandoening kan hijzelf symptomen van de ziekte vertonen en kan hij de ziekte ook doorgeven (enkelvoudig dominante overerving).

3. Een lijder heeft twee afwijkende genen en kan de ziekte zelf krijgen. Een lijder geeft de ziekte altijd door aan zijn kinderen.

Het gebruiken van lijders in de fokkerij is, normaal gesproken, zeer af te raden. Zoals in figuur 6 en 7 te zien is, zal een combinatie van lijders zieke individuen voortbrengen.

x	 100% Vrij	 100% Drager	 100% Lijder
 100% Vrij	 100% Vrij	 50% Vrij & 50% Drager	 100% Drager
 100% Drager	 50% Vrij & 50% Drager	 25% Vrij, 50% Drager, 25% Lijder	 50% Drager & 50% Lijder
 100% Lijder	 100% Drager	 50% Drager & 50% Lijder	 100% Lijder

*Figuur 11: Uitkomsten bij een enkelvoudig recessief overervende aandoening*

X	 100% Vrij	 100% Lijder
 100% Vrij	 100% Vrij	 50% Vrij & 50% Lijder
 100% Lijder	 50% Vrij & 50% Lijder	 100% Lijder

Figuur 12: Uitkomsten bij een enkelvoudig dominant overervende aandoening

### 3.5 Populatiegenetica

Tot dusver werd voornamelijk de genetica van het individu behandeld. Maar er is, zeker voor fokkers, nog een heel belangrijk onderdeel: de *populatiegenetica*. Als het gaat over rashonden wordt gesproken over een rassenpopulatie. Daarmee worden alle honden binnen dat ras bedoeld die zich met elkaar zouden kunnen voortplanten. Omdat deze honden zich alleen met het eigen ras (mogen) voortplanten, wordt dit een *gesloten populatie* genoemd. Een gesloten populatie kent logischerwijze veel beperkingen. Populatiegenetica gaat over de problemen die door de gesloten populaties kunnen ontstaan, en leert hoe daar mee om te gaan. Voor een fokker is het belangrijk om te begrijpen welke combinaties gemaakt kunnen worden, en waarom de keuze voor de ene of de andere reu wel of niet verantwoord of verstandig is. Daar kan populatiegenetica bij helpen. Een belangrijke regel in de populatiegenetica is de wet van Hardy-Weinberg. Deze wet is genoemd naar de Brit Hardy en de Duitser Weinberg, die in 1908 onafhankelijk van elkaar dit principe ontdekten. Deze wet leert dat bij stabiele populaties de genensamenstelling over opeenvolgende generaties constant blijft.

Er zijn wel wat voorwaarden aan deze wet verbonden, namelijk:

- er is “random mating”, dat wil zeggen dat elke hond het doet met elke andere hond. Er is dus geen geselecteerde partnerkeuze
- er zijn geen mutaties
- de populatie is oneindig
- er is geen migratie

Dit is natuurlijk puur theoretisch. In de praktijk is het nooit haalbaar, omdat er altijd selectie, mutatie en migratie is. Voor de populatie van een bepaald ras geldt die onmogelijkheid nog sterker, want de populatie is zeer beperkt (tot het ras) en de fokker selecteert de partner van de teef. Dat betekent dat bij de populaties van rashonden de geneeigenschappen absoluut niet gelijk blijven. Door selectie gebeurt het omgekeerde: er verdwijnen genen, en andere genen komen steeds meer voor.

Als in een populatie steeds minder variëteit in genen is, wordt het risico dat de afwijkende genen samenkomen steeds groter. Een vermindering in genetische variëteit leidt daardoor tot steeds meer erfelijke afwijkingen en ziektes. Daarom is het zo belangrijk dat de inteelt in een ras zo laag mogelijk wordt gehouden.

In een gesloten populatie kan het daarom soms nodig zijn om dragers (en in uitzonderlijke situaties ook lijders) van een recessief overervende aandoening in te zetten, om te voorkomen dat de variatie in andere genen anders nóg meer verloren zal gaan. Dit kan alleen als de drager of lijder gecombineerd wordt met een hond die vrij is van de betreffende ziekte.

### 3.6 Testen op erfelijke aandoeningen

Het is belangrijk dat fokdieren getest worden. Want het is niet altijd aan de buitenkant zichtbaar of een dier een fout gen bij zich draagt. En als het dier dat gen doorgeeft aan zijn nakomelingen, kunnen die de aandoening krijgen. Door het DNA te testen kunt u zo'n fout gen achterhalen en kan worden vastgesteld of een hond lijder, drager of vrij is van een erfelijke ziekte.

Helaas is er van lang niet elke aandoening bekend welk gen de aandoening veroorzaakt. En soms is het vererven van genen nog een stuk ingewikkelder dan zojuist beschreven. Er kunnen bijvoorbeeld meerdere genen betrokken zijn bij een aandoening, of de genen kunnen elkaar niet overstemmen maar allebei een stukje bijdragen aan het uiteindelijke resultaat. Jammer genoeg is er dus nog niet voor elke erfelijke aandoening een DNA test, al komen er wel steeds meer DNA-testen beschikbaar. Veel DNA-testen zijn voor een specifiek ras ontwikkeld, wat betekent dat ze niet zomaar (zinvol) gebruikt kunnen worden bij honden van andere rassen, of kruisingen. Als er geen test beschikbaar is voor een bepaalde aandoening, kan de dierenarts soms toch vaststellen (of inschatten) dat een hond een erfelijke aandoening heeft. Er kan bijvoorbeeld een ogentest worden gedaan nog voordat een hond minder goed ziet, er kunnen röntgenfoto's gemaakt worden om heupdysplasie op te sporen nog voor een hond zichtbaar mank gaat lopen of een echo van het hart gemaakt om hartafwijkingen op te sporen waarvan een dier nog niet zichtbaar last heeft.

In sommige gevallen is het onmogelijk om van tevoren te weten of een dier een afwijking heeft. Er is geen DNA test, het is onbekend welke genen de aandoening veroorzaken en er zijn ook geen onderzoeksmethoden. Pas als de hond ziek wordt, is duidelijk dat er een probleem is.

En soms ligt het nog ingewikkelder: dan is een aandoening niet alleen het resultaat van het erfelijk materiaal, maar ook van bijvoorbeeld voeding en beweging. Dit heet een *multifactorele aandoening*. Een voorbeeld is heupdysplasie. Of een hond dit vertoont, ligt vooral aan de genen. Maar hoe *erg* het is, kan ook veel te maken hebben met teveel belasting op jonge leeftijd of verkeerde voeding.

### 3.7 Wat betekent dit voor de fokkerij?

Natuurlijk wil geen enkele fokker erfelijke afwijkingen. Daarom is het van groot belang om bewuste keuzes te maken bij het zoeken naar een goede fokpartner voor de teef. Als er rashonden worden gefokt is het vaak de bedoeling om een eigenschap fokzuiver te fokken, dus homozygoot. Maar dat geldt natuurlijk niet als het gaat om een gezondheidsprobleem. Dan is het juist de bedoeling dat die eigenschap niet zichtbaar wordt, of liever nog, dat die er helemaal niet is. Helaas hebben alle rashondenpopulaties ziektes. In de natuur selecteren problemen zich vaak vanzelf uit: de zieke dieren gaan dood en komen zo niet in de fokpopulatie terecht. Maar bij rashonden gaat dat niet op, omdat niet de natuur, maar de mens bepaalt welke hond gekruist wordt en met wie. Die methode heet dan ook *kunstmatige selectie*. In een ideale populatie, zoals Hardy-Weinberg het beschreven, is er een eindeloze keuze aan fokpartners. Bij een rashondenpopulatie is dat heel anders: de keuze wordt enorm beperkt omdat fokkers alleen een fokpartner binnen hun eigen ras (kunnen) kiezen. Een ideale populatie heeft ten minste 1000 onverwante fokdieren, maar ook dat is niet realistisch. Bovendien worden in de rashondenfokkerij vaak steeds dezelfde dieren voor de fok gebruikt: fokkers gaan vaak massaal naar een reu die veel heeft gewonnen, een geweldige sporthond is, of een speciale kleur heeft. Daardoor ontstaat inteelt nog sneller. Aan de andere kant zijn er heel veel honden die nooit in de fok komen. Als zo'n hond problemen met de gezondheid of met het gedrag heeft is dat soms maar goed ook. Maar er zijn ook heel veel prima honden die nooit voor de fokkerij worden ingezet.

Het is belangrijk dat fokkers zich goed realiseren wat inteelt nu eigenlijk is en welk risico het heeft. Bij stijgende inteelt is het risico op ziektes hoger. Door een goed fokbeleid, dus door te kiezen voor ouderdieren die waar mogelijk getest zijn op erfelijke aandoeningen en deze op een verstandige manier te combineren, kunnen erfelijke aandoeningen bij rassen worden teruggedrongen.

Selectie zal echter niet altijd uitkomst bieden. Ook al kunnen (bestaande) ziektes worden wegeselecteerd, vaak steken weer nieuwe aandoeningen de kop op. Als er weinig variatie in genen overblijft, wordt de kans groot dat recessieve genen elkaar tegenkomen. Het is daarom belangrijk te beseffen dat aandoeningen in populaties horen. Waar het om gaat is dat er zoveel genetische variatie blijft dat de kans klein is dat dieren er ook werkelijk ziek van worden.

## H4 Welke (erfelijke) ziektes en aandoeningen zijn bekend bij de Beagle?

### 4.1 Informatiebronnen

Om deze vraag te kunnen beantwoorden hebben we informatie van de Universiteit Diergeneeskunde te Utrecht, afdeling genetica, geraadpleegd. Het Dr. Van Haeringen Instituut heeft ons een lijst toegestuurd van de wetenschappelijke onderzoeken die ten grondslag liggen aan de door hun aangeboden combitests voor de Beagle, inclusief die voor Lafora's Disease. Via internet hebben we de websites van Genomia Genetic Laboratory, de Raad van Beheer en de diverse Beagle rasverenigingen & kennels clubs in Nederland en het buitenland uitgespit. Verschillende Beagle Clubs in het buitenland verwezen naar resultaten uit wetenschappelijk onderzoek en sommige hadden deze informatie ook op hun website staan.

### 4.2 Faculteit Diergeneeskunde/ExpertiseCentrum Genetica Gezelschapsdieren (ECGG)

Het ECGG heeft in opdracht van het Ministerie van Economische Zaken de PETscan ontwikkeld. Dit is een kwantitatief meetsysteem (hoe vaak bepaalde aandoeningen/ ziektes voorkomen, uitgedrukt in getallen) van gezondheid en welzijn in gezelschapsdierpopulaties (in eerste instantie honden en katten). Er is een kwalitatieve analyse (beschrijving van aandoeningen/ ziektes) gemaakt van het voorkomen van erfelijke ziekten en schadelijke raskenmerken bij 38 hondenrassen in Nederland. Dit bestond uit onderzoek van de wetenschappelijke literatuur en gekwalificeerde internetbronnen, expert opinions en onderzoek van de klinische database van de Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren (UU). Dit leverde per ras een korte lijst op van bewezen erfelijke aandoeningen die in Nederland voorkomen, en een lijst van ziekten waarvan het bestaan in Nederland niet is aangetoond en/of waarvan de erfelijke basis niet zeker is. De kwantitatieve analyse voor 38 hondenrassen is uitgevoerd op anonieme data geëxporteerd uit het bestand van een verzekeringsbedrijf. De analyse is gedaan op basis van grootschalige databestanden van verzekerde honden. Hierin is geen onderscheid gemaakt tussen stamboomhonden en zogenaamde look-alikes.

Een van de hondenrassen waarvan een analyse is gemaakt, is de Beagle. Hieruit kwamen de volgende erfelijke ziekten en schadelijke raskenmerken in naar voren:

1. Degeneratie van de tussenwervelschijven = versnelde afbraak (degeneratie) van de tussenwervelschijven. Normaliter degenereren de tussenwervelschijven geleidelijk tijdens het ouder worden. Bij deze aandoening degenereren de tussenwervelschijven al in de eerste jaren van het leven. Deze aandoening hoeft nog geen verschijnselen te geven bij de hond, maar kan pijn veroorzaken. De pijn kan opgemerkt worden bij de hond doordat hij niet meer wil wandelen, springen of traplopen en pijnuiting geeft bij het aanraken van bijvoorbeeld de nek. Het risico op een hernia (hernia nucleus pulposus) is vergroot.
2. Hernia nucleus pulposus = een tussenwervelschijf puilt uit, waardoor zenuwen en het ruggenmerg bekneld kunnen komen te liggen. Deze aandoening is vaak een gevolg van degeneratie van de tussenwervelschijven. De hond kan rugpijn of nekpijn krijgen en/of verlamningsverschijnselen en incontinentie.
3. Ziekten waarmee eventueel ook rekening gehouden dient te worden, omdat deze mogelijk van belang zijn voor de Beagle:
  - Stofwisseling en hormonen: autoimmune lymfocytair thyroïditis, hyperadrenocorticisme (ziekte van Cushing), obesitas
  - Zenuwstelsel: progressieve myoclonische epilepsie (Lafora's disease), steroid responsieve meningitis (Beagle Pain syndroom)
  - Geslachtsorganen: cryptorchydie



Met de beschikbare data is er nu onvoldoende grond voor het opstellen van een beleidsplan voor de Beagle. Mogelijk kan uitgebreide analyse van verschillende grote databestanden waarover het ECGG beschikt in hun onderlinge samenhang hierin nog wijziging brengen. In de toekomst biedt de PETscan database gestandaardiseerde goed interpreteerbare data. In overleg met de georganiseerde kynologie kunnen klinische screeningstests volledige duidelijkheid geven.

Inmiddels is PET-scan 2.0, een database gevuld met diagnoses van dierenartsen, vol in ontwikkeling. Hiermee kan het ECGG inzichtelijk maken welke erfelijke ziekten er voorkomen, bij welke rassen en in welke mate. Het is essentieel dat hier zo veel mogelijk dierenartspraktijken aan bijdragen. De motivatie voor deelname groeit omdat technische belemmeringen zijn weggenomen en PETscan voor de opkomende merkketens binnen de dierenartsensector belangrijke managementinformatie op kan leveren. De Raad van Beheer werkt samen met het ECGG en de Koninklijke Nederlandse Maatschappij voor Diergeneeskunde (KNMvD) onder de naam "Platform Fairfok". Een onderdeel hiervan is dat er ieder jaar 3 hondenrassen worden geselecteerd om te worden doorgelicht met PETscan 2.0.

### **4.3 FCI Breeding Commission**

Op 18 mei 2019 kwam in Tallinn (Estland) de FCI Breeding Commission bijeen, waar zestien landen aan deelnamen. Uit Nederland was dierenarts Laura Roest van de Raad van Beheer aanwezig. Op het gebied van (internationale) fokkerijzaken bereidt de commissie voorstellen voor die vervolgens naar het algemeen bestuur van de FCI worden gestuurd. Er stond een groot aantal onderwerpen op de agenda, waaronder DNA-tests. Er is gesproken over aanpassing van de International Breeding Rules met betrekking tot de inzet van DNA-tests. Het doel moet altijd zijn om klinisch gezonde honden te fokken. Uit het oogpunt van behoud van diversiteit is het vaak belangrijk om dragers van enkelvoudig recessieve aandoeningen juist wél in te zetten (met dieren die vrij zijn van dezelfde aandoening).

### **4.4 Informatie van het Dr. Van Haeringen Instituut en de diverse Beagle Clubs ten aanzien van het voorkomen van (erfelijke) ziektes en aandoeningen**

We hebben hieronder de gevonden informatie uitgesplitst per ziektebeeld. De Britse Beagle Club heeft informatie over diverse ziektebeelden op hun website staan en ook links naar pagina's waar meer informatie te vinden is. Ze hebben ook een doorlopende gezondheidsvragenlijst op hun website. Fokkers (zowel uit Groot Brittannië als daarbuiten) kunnen gezondheidsuitslagen van hun Beagles doorgeven om online te worden ingevoerd in een database op de website [www.beaglehealth.info](http://www.beaglehealth.info). Alle ingevoerde uitslagen ten aanzien van MLS, Factor-VII deficiëntie, Cerebellaire Abiotrofie (NCCD) en Selectieve Cobalamine Malabsorptie 1 (IGS) zijn in te zien. De aantallen geteste dieren en de uitkomsten daarvan die in die database staan, zijn zo groot dat we deze, voor nu, niet hebben uitgeteld. Ook is niet helemaal duidelijk of de database nog actief wordt bijgehouden.

#### **4.4.1 Chondrodystrofie**

Chondrodystrofie wordt gekarakteriseerd door (ver)korte ledematen en/of intravertebrale degeneratieve schijfziekte (IVDD). IVDD kan (een verhoogde kans op) een hernia tot gevolg hebben. Aangezien er al meer dan 4000 jaren honden van vele hondenrassen met korte ledematen worden beschreven, kan men er vanuit gaan dat de genmutatie die chondrodystrofie veroorzaakt al heel lang bestaat en waarschijnlijk ook meer dan één mutatie betreft.

Brown en collega's hebben aangetoond welke gen-mutatie de verschijnselen van chondrodystrofie en IVDD tot uiting kan brengen. Dit gen beïnvloedt ook het formaat van de hond.

Met het bestaan van de test op chondrodystrofie bestaat een kans voor de fokkerij om de verhoogde kans op hernia's bij Beagles terug te dringen. Dit kan echter ten koste gaan van het formaat van de Beagle. En bovendien weet men nog niet welke factoren nog meer van invloed zijn. De fokkerij zal uiteindelijk moeten beslissen of het uitslecteren ("wegfokken") van het verhoogde risico op hernia's ten koste mag gaan van het formaat (= hoogte) van de hond.



#### 4.4.2 Hypocatalasie

In het artikel van Nakamura (2000) wordt omschreven welke gen-mutatie ten grondslag ligt aan hypocatalasie. Dit is specifiek onderzocht door het DNA van een aantal gezonde Beagles te vergelijken met dat van een aantal Beagles waarbij de ziekte is aangetoond. Hieruit kun je concluderen dat hypocatalasie bij Beagles voorkomt. Echter er staat niet vermeld hoeveel en welke Beagles (lab Beagles of uit de reguliere populatie) er zijn gebruikt in dit onderzoek. Of en in hoeverre dit ziektebeeld een probleem is bij Beagles, valt hieruit dus niet op te maken.

#### 4.4.3 Selectieve Cobalanine Malabsorptie 1 (IGS)

Tot nu toe is IGS op drie continenten vastgesteld. Er wordt aangenomen dat het wereldwijd voorkomt. Het wordt echter niet altijd herkend door eigenaren en dierenartsen. Aangezien het heftige neurologische symptomen, gewichtsverlies, problemen in groei en zelfs de dood kan veroorzaken, wordt het als verstandig gezien om ouderdieren te testen en alleen met vrije honden te combineren.

Het artikel van Drogemuller et al (2013) omschrijft het onderzoek waaruit de oorzaak van IGS lijkt te blijken. Er zijn zeer sterke aanwijzingen dat de in het onderzoek gevonden homozygotische genmutatie de oorzaak is van het ziektebeeld IGS.

#### 4.4.4 Cerebellaire Abiotrofie (NCCD)

In 2012 werd in Groot-Brittannië NCCD ontdekt. Sindsdien zijn er een aantal gevallen van dragers en lijders in diverse Europese landen (waaronder Nederland) bekend. Er zijn onvoldoende gegevens om een uitspraak te kunnen doen, of – en hoe groot – het probleem is bij Beagles. Het is mogelijk dat het hetzelfde ziektebeeld betreft als wat in Amerika “Tumbling Puppy Syndrome” wordt genoemd.

Het artikel van Forman et al (2012) beschrijft dat met behulp van nieuwe onderzoekstechnieken het hersenweefsel is onderzocht van een Beaglepup van vier weken met NCCD. Dit is vervolgens vergeleken met afgenomen DNA van de ouders, 10 onaangedane puppies uit hetzelfde nest en één aangedane pup uit een eerder nest. Hieruit is de plek op het gen gevonden waar de mutatie (en oorzaak) van deze ziekte ligt.

#### 4.4.5 Musladin-Lueke Syndroom (MLS)

MLS is uitgebreid wetenschappelijk beschreven als voorkomend in Amerika, Europa (Groot-Brittannië en elders), Australië en Japan. In de 70-er jaren is het beschreven als voorkomend bij 2-3% van de Beagle populatie. Echter, we weten niet in hoeverre het daadwerkelijk voorkomt bij Beagles, totdat alle dieren zijn getest.

Bader et al (2010) omschrijven de gen-mutatie die aan MLS ten grondslag ligt. Ze hebben dit kunnen vinden door de gegevens (in een aantal gevallen ook de honden zelf) van 6 aangedane en 39 niet-aangedane Beagles te onderzoeken. Ook hebben ze de eigenaren geïnterviewd om de symptomen te kunnen vaststellen die bij MLS voorkomen.

De Beagle Club Finland werkt nauw samen met de Noorse en Zweedse Beagleclubs. Een gezamenlijk project is zicht krijgen op het voorkomen van honden met Musladin-Lueke-Syndroom (MLS). Tot juli 2013 zijn 400 honden getest op MLS. Daarvan zijn 59 honden gevonden met kenmerken van MLS, waarvan er één daadwerkelijk als lijder is bevestigd na bloedonderzoek. In Finland zijn in 2019 (tot 27-06-2019) 227 honden getest op MLS, waarvan 18 honden drager bleken te zijn en één hond lijder van MLS.

De Noorse Beagle Club heeft sinds 2010 online een lijst met op MLS geteste Beagles: een enkele drager komt in de afgelopen jaren voor, maar het aantal geteste dieren is zo klein dat er geen conclusies voor het hele ras uit kunnen worden getrokken.

De Zweedse Beagle Club heeft een online lijst met op MLS geteste Beagles: een enkele drager komt in de afgelopen jaren voor, maar het aantal geteste dieren is zo klein dat er geen conclusies voor het hele ras uit kunnen worden getrokken.

#### 4.4.6 Osteogenesis Imperfecta

Het artikel van Campbell (2001) omschrijft de gen-mutatie die dit ziektebeeld veroorzaakt. Het ziektebeeld, osteogenesis imperfecta, komt ook bij mensen voor. Bij mensen was reeds bekend welke DNA-mutatie dit ziektebeeld veroorzaakt. Om de gen-mutatie ook bij Beagles aan te tonen, is het DNA van een 12 weken oude Beagle pup met botbreuken (soort breuken passend bij osteogenesis imperfecta) onderzocht. Dit is vervolgens met het DNA van zes andere zieke honden (niet per se Beagles) en één gezonde Beagle vergeleken. Hierdoor werd de betreffende gen-mutatie die de oorzaak is van osteogenesis imperfecta, gevonden en bevestigd.

#### 4.4.7 Factor-VII deficiëntie

Het gen dat verantwoordelijk is voor Factor-VII deficiëntie is voor het eerst in Amerika ontdekt, al was het waarschijnlijk daarvoor ook al jaren aanwezig. Inmiddels komt het gen wereldwijd voor in de Beagle populatie. Er zijn geen harde cijfers vindbaar, al blijkt uit de database op [www.beaglehealth.info](http://www.beaglehealth.info) wel dat er in meerdere Europese landen (inclusief Nederland) dragers en lijders bekend zijn. Aangezien het meestal een relatief milde vertraging van de bloedstolling veroorzaakt, wordt het vaak niet opgemerkt tenzij er specifiek op is getest.

Callan et al (2006) beschrijft dat het voorkomen van factor VII deficiëntie oorspronkelijk is ontdekt bij lab-Beagles in Amerika, Canada en enkele Europese landen. Callan et al hebben door hun onderzoek de gen-mutatie gevonden die ten grondslag ligt aan factor VII-deficiëntie.

#### 4.4.8 Pyruvaatkinase Deficiëntie (PKDef) 3

Gultekin (2012) beschrijft het onderzoek naar de oorzaak van PKDef 3 bij meerdere hondenrassen, waaronder de Beagle. Het blijkt dat er rassespecifieke gen-mutaties bestaan, die PKDef 3 veroorzaken. Hieruit werden (ras)specifieke tests ontwikkeld om PKDef 3 vast te stellen. Er zijn tijdens dit onderzoek 67 Beagles uit Amerika met bloedarmoede gescreend op PKDef 3. In deze groep werden zowel lijders, dragers als vrije honden gevonden.

#### 4.4.9 Glaucoma (POAG)

Kuchtey (2011) omschrijft het onderzoek naar de locatie van de DNA-mutatie die POAG veroorzaakt. Dit is gedaan door het DNA van 29 (19 lijders en 10 dragers) lab-Beagles te onderzoeken. Hieruit is de locatie van de mutatie gevonden en een DNA-test ontwikkeld.

#### 4.4.10 Hyperuricemie (HUU)

Bannasch (2008) omschrijft het onderzoek naar de locatie van de DNA-mutatie die HUU veroorzaakt en de daaruit ontwikkelde DNA-test. Uit het artikel blijkt geen duidelijke link met Beagles. Het is puur een test die kan worden gebruikt om HUU aan te tonen bij honden van diverse rassen.

#### 4.4.11 Lafora's disease

Lafora's disease is lastig te diagnosticeren aangezien de reguliere tests bij een zieke hond allemaal normaal zijn. Het is alleen mogelijk om het DNA te testen. De DNA-marker waarop wordt getest betreft een vergroting van een deel van het gen. De grens tussen drager en lijder hangt af van hoe groot deze vergroting van het gen is. Hierdoor is het heel lastig om dragers van lijders te onderscheiden.

Het artikel van Hajek et al (2016) omschrijft het ziekteverloop van twee Beagles met Lafora's disease. In het artikel wordt aangegeven dat het ziektebeeld sinds 1970 bekend is bij miniatuur ruwharige teckels. Vanaf 1976 komen beschrijvingen van deze ziekte bij Beagles voor in de literatuur, al wordt in het artikel niet aangegeven naar welke literatuur wordt verwezen of wat de frequentie van voorkomen bij Beagles is.

De Duitse Beagle Club houdt een database bij met uitslagen van honden die op Lafora's disease zijn getest. Deze zijn (tegen betaling) door leden in te zien. Voor Lafora's disease hebben we de volgende cijfers van het jaar 2018 aangeleverd gekregen: zie figuur 13.

Totaal aantal getest	Aantal dragers van Lafora	Aantal lijders van Lafora	Aantal vrij van Lafora
369	84	7	278
100%	23%	1,9%	75,1%

*Figuur 13*

Van het totaal aantal Beagles dat in 2018 in Duitsland is getest (en waarvan de uitslag is doorgegeven aan de BCD), draagt bijna 25% Lafora bij zich!

Genomia Genetic Laboratory in Tsjechië heeft in oktober 2019 de statistieken gepubliceerd van alle Beagles die tussen december 2017 en september 2019 zijn getest: zie figuur 14.

Totaal aantal getest	Aantal dragers van Lafora	Aantal lijders van Lafora	Aantal vrij van Lafora
1166	221	25	789
100%	19%	2,1%	78,9%

*Figuur 14*

Van het totaal aantal Beagles dat tussen december 2017 en september 2019 door Genomia is getest, draagt iets meer dan 21% Lafora bij zich! Uit deze cijfers blijkt niet of het Beagles met of zonder stamboom betreft.

Op de Britse site van Beagle Health staat een lijst met testuitslagen van Lafora uit juli 2018. Hieruit blijkt dat in Groot Brittannië als ook in Oostenrijk, Australië, Frankrijk, Zwitserland, Denemarken en Zweden dragers zijn van Lafora's disease. En in Groot Brittannië is in ieder geval 1 lijder bekend. De cijfers zijn echter onvolledig waardoor geen berekening kan worden gemaakt in percentages.

#### 4.4.12 Heup Dysplasie (HD)

Er bestaat o.a. bij het Dr. Van Haeringen Instituut een DNA-test op Heuplaxiteit 1 en 2. Deze test bieden ze aan op basis van eigen onderzoek. Welke dat is/ zijn, hebben ze niet aan ons doorgegeven. Heup Dysplasie is echter een multifactorale aandoening, waardoor de DNA-test voor (alleen) heuplaxiteit op zichzelf niet zo heel veel zegt. De enige manier om HD juist te kunnen bepalen is om van de heupen van de hond onder narcose een röntgenfoto te laten maken. Deze moet daarna door een (in Beagles) gespecialiseerde dierenarts worden beoordeeld. Een aantal Beagle clubs heeft in hun fokreglement een verplichting opgenomen om fokdieren (via röntgen) op HD te screenen.

De Duitse Beagle Club houdt een database bij met uitslagen van honden die op HD zijn getest. Deze zijn (tegen betaling) door leden in te zien. Voor HD hebben we geen cijfers aangeleverd gekregen.

In Finland kan men op vrijwillige basis de honden laten testen op Heup Dysplasie (HD). In de jaren 2010-2014 zijn 2819 Beagles geboren, waarvan er 30 zijn getest op HD. Van de 30 waren er 11 die HD-C of slechter hadden. Deze cijfers zijn te laag om conclusies uit kunnen trekken.

Het aantal honden dat door de Zweedse Beagle Club wordt beschreven met betrekking tot HD-onderzoek is zo klein, dat uit de resultaten geen conclusies kunnen worden getrokken voor het hele Beagle-ras in Zweden. Tussen 2006-2014 zijn in Zweden 40 honden op HD getest, waarvan er 9 HD-C of slechter hadden.

Noorwegen omschrijft heup problemen als veelvoorkomend, maar er zijn helaas geen cijfers te vinden die deze kwalificatie ondersteunen.

#### 4.4.13 Overige (erfelijke) ziektes en aandoeningen

In Finland wordt sinds 1979 iedere 14 jaar een grootschalige enquête onder de Beaglefokkers gehouden. Hieruit blijkt dat de mate van inteelt dalende is en de voorkomende (erfelijke) ziektes en aandoeningen vrijwel hetzelfde zijn gebleven. De meest voorkomende (erfelijke) ziektes en aandoeningen zijn:

1. Gebitsfouten 5,1%
2. Cryptorchidie 3,8%
3. Allergieën 3,8%
4. Epilepsie 3,2% \*
5. Vachtfouten 2,6%
6. Hartafwijkingen 1,3%
7. Huidsuitslag/ huidallergie 1,3%

\* Epilepsie is waarschijnlijk in de jaren 60 en 70 via buitenlandse honden “meegenomen” en kan worden gevonden in de nakomelingen van Cannibuff Comical en in de Pinewood-lijn. Tot nu toe zijn er 144 (situatie 01-07-2013) honden waarvan bekend is dat ze lijder of drager zijn van epilepsie. De meeste daarvan zijn inmiddels overleden. Naar aanleiding van bloedonderzoek lijkt het erop dat de oorzaak geen gen-defect is en het geen honden met Lafora’s disease betreft.

De meest voorkomende (aangeboren) ziektes en aandoeningen in Noorwegen zijn:

1. Veel voorkomend
  - Heupgebreken
  - Epilepsie
  - Problemen n.a.v. insectenbeten
  - Cryptorchisme
2. Gemiddeld voorkomend
  - Vachtfouten
  - Entropion (naar binnen gekuld ooglid)
3. Minder vaak voorkomend
  - Aandoeningen van de wervelkolom
  - Allergieën
  - Hernia tussenwervelschijf
  - Hartfalen
  - Navelbreuk

De Zweedse Beagle Club heeft ook een lijst van de meest voorkomende ziekten van de Beagle gepubliceerd. Echter, de lijst is samengesteld op basis van de literatuur. De lijst bevat dezelfde ziekten als de bovenstaande lijsten van Finland en Noorwegen, dus deze zullen we niet herhalen.

## H5 (Genetische) gezondheidstests

### 5.1 De waarde/ limitatie van genetische tests

DNA mutaties die wetenschappelijk zijn beschreven en gevalideerd in één ras kunnen ook worden gevonden in andere rassen. Dit wordt meest niet opnieuw gepubliceerd in wetenschappelijke artikelen. Het is niet gemakkelijk om te bepalen hoe betrouwbaar een bepaalde test is voor een bepaald ras.

In het algemeen zijn de door laboratoria aangeboden DNA-tests gebaseerd op wetenschappelijke publicaties. In deze wetenschappelijke publicaties wordt meestal tot in detail een ziekte beschreven als achtergrond van de ontwikkelde DNA-test.

Er is echter nooit een perfect verband tussen de testresultaten en symptomen van een ziekte.

Er is altijd een mogelijkheid dat andere factoren er een rol spelen in of de hond een ziekte daadwerkelijk gaat ontwikkelen:

Een dier kan vergelijkbare symptomen ontwikkelen als gevolg van andere, onbekende, erfelijke afwijkingen. De aanwezigheid van een erfelijke ziekte zal niet altijd tot symptomen leiden - dit door verschillende oorzaken zoals o.a. bij polygenetische en multi-factoriale aandoeningen.

Polygenetische aandoeningen zijn aandoeningen die op meerdere genen tot uiting komen. Doordat er niet alleen één gen gepinpoint kan worden is hier dus ook niet op te testen (denk aan afmeting, gewicht, nestgrootte, cryptorchidie en hartafwijkingen). De uiting van deze ziekte is een combinatie van factoren.

Multi-factoriale aandoeningen zijn aandoeningen waarin meerdere genen zich ontwikkelen op basis van de milieufactoren, je kunt hierbij denken aan bijvoorbeeld heupdysplasie of elleboogdysplasie.

Een groot risico voor het ontwikkelen van deze genetische aandoeningen is het verminderen van de genetische variatie.

We kunnen concluderen dat de overerving van een ziekte een biologisch proces blijft waar meerdere factoren op van invloed zijn. Hierdoor kunnen uitzonderingen optreden. De beschikbare genetische tests kunnen inzicht geven in welke aanleg een dier heeft voor het zelf ontwikkelen en doorgeven (aan nakomelingen) van een erfelijke aandoening of ziekte. Ze zeggen echter niets over de uiting van de aandoening.

## 5.2 Aangeraden en verplichte gezondheidstests Beagle & Hound Clubs

### 5.2.1 Tabel: Aangeraden en verplichte gezondheidstests Beagle & Hound (Verplicht / Aangeraden / verhoogde kans/ wordt genoemd)

Tests	Beagle & Hound Clubs													
	Fac.ulteit Diergeneeskunde: vooronderzoek PET-scan	Beagle Club Nederland	British Kennel Club/ Hounds & Sam Goldberg	Belgian Beagle Club (info: Annie Gijsemans)	VDH Zuchtordnung => Beagle Club Deutschland	Beagle Club Denemarken	American Kennel Club, Beagle	The National Beagle Club of America	Beagle Club Tsjechië	Austrian Beagle Club	Beagle Club Zweden	Beagle Club Zwitserland	Beagle Club Noorwegen	Overige Beagle Clubs
Chondrodystrofie en ziekte van tussenwervelschijf	X										X			
Hypocatalasie														
IGS (Selectieve Cobalamine Malabsorptie) 1			X	X	X *NB1	X				X 2020				
Cerebellaire Abiotrofie (NCCD)			X	X		X			X *NB3					
Heuplaxiteit 1														
Heuplaxiteit 2														
Musladin-Lueke Syndroom (MLS)		X	X	X		X / X *NB2	X	X	X *NB3	X *NB4	X		X *NB7	
Osteogenesis imperfecta (Brittle bones disease)														
Factor VII Deficiëntie			X						X *NB3	X *NB4				
Pyruvaatkinase Deficientie 3(PKDef)									X *NB3	X *NB4				
Glaucoma (POAG)							X			X *NB4		X *NB6		
Hyperuricemie (HUU)										X *NB4				
FBN2														
Cerebellaire Ataxie, progressieve early-onset														
Thrombopatie														
Factor IX Deficiëntie (Hemofilie B)														

Vervolg tabel 5.2.1 Aangeraden en verplichte gezondheidstests Beagle & Hound (Verplicht / Aangeraden / verhoogde kans/ wordt genoemd)

<p style="text-align: center;">Beagle &amp; Hound Clubs</p> <p>Tests</p>	Fac.ulteit Diergeneeskunde: vooronderzoek PET-scan	Beagle Club Nederland	British Kennel Club/ Hounds & Sam Goldberg	Belgian Beagle Club (info: Annie Gijsemans)	VDH Zuchtordnung => Beagle Club Deutschland	Beagle Club Denemarken	American Kennel Club, Beagle	The National Beagle Club of America	Beagle Club Tsjechië	Austrian Beagle Club	Beagle Club Zweden	Beagle Club Zwitserland	Beagle Club Noorwegen	Overige Beagle Clubs
X-SCID														
Lafora Disease	X		X	X	X *NB1	X *NB2	X			X 2020	X	X *NB6		
Maligne Hyperthermie										X *NB4				
Heupdysplasie (HD) via röntgen foto					X *NB1		X	X	X *NB3	X *NB4	X *NB5	X *NB6		
Patella luxatie ("losse" knieschijf) via röntgen foto							X		X *NB3					
Hernia nucleus pulposa via röntgen foto	X					*NB2								
Autoimmune lymfocyttaire thyroïditis	X						X		X *NB3					
hyperadrenocorticisme (ziekte van Cushing)	X													
Hypothyreoïdie							X							
Oogafwijkingen							X	X	X *NB3			X *NB6		
Cardiale screening (hartafwijkingen)								X						
Obesitas (overgewicht)	X													
Steroid responsieve meningitis (Beagle Pain syndroom)	X		X			*NB2			X *NB3		X			
Cryptorchydie/ Monorchydie	X													
Atopie														
Leukemie (bloedkanker)											X			

## 5.2.2 Opmerkingen bij tabel 5.2.1

### NB. Algemeen:

1. Vrijwel alle Beagle Clubs sluiten cryptorchide en monorchide honden uit van de fokkerij, al testen ze er geen van allen op.
2. Belgian Beagle Club, Beagle Club Denemarken houden 1 generatie “free by parents” aan voor Lafora op voorwaarde dat de testuitslagen van de ouders zijn opgeslagen bij de Club (m.a.w. de fokker dient een kopie van deze uitslagen te hebben voor de dekking): dit houdt in dat als beide ouders vrij zijn, de kinderen niet hoeven worden getest, omdat ze als “free by parents” worden gezien. Dit geldt niet voor de 2<sup>e</sup> generatie (= kleinkinderen), deze zullen opnieuw moeten worden getest.
3. De Beagle Club Duitsland stelt als voorwaarde om erkend fokker te zijn o.a. dat een fokker eerst 18 maanden lid moet zijn van de club en dat de fokker is goedgekeurd n.a.v. een bezoek van de club.

### \*NB1:

- In het fokreglement van de Duitse Beagle Club is opgenomen dat drager x drager van IGS niet is toegestaan, drager x vrij mag wel; drager x drager van Lafora is niet toegestaan, drager x vrij wel; lijders van zowel IGS als Lafora zijn uitgesloten van de fokkerij. Er mag worden gefokt met honden met HD-A, HD-B en HD-C, met daarbij de kanttekening dat honden met HD-C alleen mogen worden gekruist met HD-A of HD-B geteste honden.
- Tegen betaling, kunnen de leden van de Beagle Club Deutschland lijsten (per jaar ingedeeld) van de geteste Beagles en de uitslagen daarvan (m.b.t. de verplicht gestelde tests) online inzien.

### \*NB2:

- In zowel het fokreglement alsmede de regels voor DNA-testen van de Deense Beagle Club is opgenomen dat verplicht moet worden getest op IGS en Lafora, echter verderop in de uitleg hoe de fokkers de tests kunnen regelen staat dat op het puppycertificaat ook de uitslag van MLS moet worden vermeld. Het lijkt erop dat deze gezondheidstest dus ook verplicht is.
- In het pdf document van de Deense Beagle Club “Advies en begeleiding voor fokkers” zijn honden die gediagnosticeerd zijn met epilepsie (e.o. Lafora), een hernia of meningitis uitgesloten van de fokkerij.

### \*NB3:

- In fokreglementen en regels van de Beagle Club Tsjechië wordt alleen in algemene zin aangegeven dat alleen met gezonde honden mag worden gefokt (die geen last hebben van ernstige heupdysplasie, patella luxatie, thyroïditis, oogafwijkingen, meningitis en cryptorchydie).
- Er zijn geen verplichte DNA-tests.
- Wel wordt op de site uitgebreid uitleg gegeven over de diverse erfelijke ziektebeelden en staan er links om bovenstaande (aangeraden) DNA-tests af te nemen en te laten testen.

### \*NB4:

- In het fokreglement van Oostenrijk staat dat honden met HD-D en HD-E zijn uitgesloten van fokkerij. Honden met HD-C mogen alleen gekruist worden met HD-vrije honden. Het is echter niet verplicht, alleen sterk aangeraden in fokreglement om te testen op HD m.b.v. röntgen.
- Verder staan er in het fokreglement geen verplichtingen t.a.v. DNA- gezondheidstests, wel kun je op hun site een labformulier downloaden met voorgeprinte tests. De zes tests zoals aangegeven in bovenstaande tabel, staan daar op.
- **Vanaf 2020 zal het fokreglement worden aangepast en zal testen op IGS & Lafora verplicht zijn. Tevens voor reuen: deze mogen dekken tot maximum leeftijd van 10 jaar (via Yvon Houwen doorgekregen van Beagle Club Oostenrijk).**

### \*NB5:

- De Beagle Club Zweden heeft niet zozeer een fokreglement, alsmeer een document met fokdoelstellingen.
- In het document met fokdoelstellingen zijn geen verplichte gezondheidstests opgenomen.
- Wel staat op hun site uitgebreide informatie over MLS en HD met testuitslagen van de afgelopen paar jaar.



- In de doelstellingen worden honden met de volgende aandoeningen uitgesloten: lijder MLS (drager mag alleen met vrije hond worden gecombineerd), HD-D en HD-E.
- Er wordt verwezen naar de samenwerking met de Beagle Clubs van Finland en Noorwegen en de ontwikkeling van genetische tests voor aseptische meningitis, chondrodystrofie, bloedkanker (leukemie) en epilepsie.

**\*NB6:**

- De Beagle Club Zwitserland heeft geen verplichte tests opgenomen in hun fokreglement.
- Wel worden honden met de volgende (erfelijke) ziektes en/of aandoeningen uitgesloten van de fokkerij: alle vererfbare ziektes en aandoeningen (zoals epilepsie en knikstaart), alle oogziekten (entropion, ektropion, dry-eye), cryptorchidie, monorchidie en aandoeningen/ afwijkingen van het skelet.

**\*NB7:**

- De Beagle Club Noorwegen raadt de test voor MLS alleen aan, maar sluit lijders van MLS wel uit van de fokkerij. Draggers mogen alleen gecombineerd met vrije honden.

**Overige Beagle Clubs:**

1. De Finse Beagleclub lijkt geen fokreglement op hun website te hebben staan. Wel wordt verwezen naar meer-jaren gezondheidsonderzoeken waaruit valt op te maken dat er zeer waarschijnlijk wordt getest op MLS. Ook vermelden zij Lafora en hernia van de tussenwervelschijven.
2. De Sloveense Beagle Club heeft in hun fokreglement geen aanbevelingen/ verplichtingen t.a.v. gezondheidstests opgenomen.
3. Van Roemenië is geen Beagle of Hound Club te vinden.
4. De fokreglementen van de volgende landen zijn via email aangevraagd bij de diverse clubs, maar hier is geen antwoord op ontvangen:
  - a. The National Beagle Council of Australia
  - b. Beagle Club Frankrijk
  - c. Club Beagle Espanâ
  - d. Beagle Club Polen
  - e. Beagle Club Italië

## **H6 Overzicht beschikbare DNA gezondheidstests laboratoria**

### **6.1 Laboratoria**

We hebben bij diverse fokkers in binnen- en buitenland nagevraagd welke laboratoria ze gebruiken voor het testen van hun honden. Daarnaast hebben we gekeken welke laboratoria door de diverse Beagle Clubs worden aangeraden. Er zijn meer laboratoria in het buitenland (o.a. in Groot Brittannië en Amerika) die erkend worden door de diverse kennel clubs, dan die in het overzicht van tabel 6.2 zijn opgenomen. In het kader van overzichtelijkheid, hebben we de (op het vaste land van Europa) vier meest gebruikte laboratoria in ons onderzoek meegenomen.

6.2 Tabel 6.2: Overzicht beschikbare DNA gezondheidstests diverse laboratoria (met prijzen 29-09-2019, incl. BTW)

	Van Haeringen Instituut (Nederland) <a href="https://www.combibreed.nl/nl-nl/Webshop/DNA-Testen/Hond">https://www.combibreed.nl/nl-nl/Webshop/DNA-Testen/Hond</a>			Laboklin N.V. (Duitsland) <a href="https://nl.laboklin.info/">https://nl.laboklin.info/</a>		Genomia (Tjechië) <a href="https://www.genomia.cz/en/veterinari/psi">https://www.genomia.cz/en/veterinari/psi</a>											MyDogDNA (Finland) <a href="https://mydogdna.com/">https://mydogdna.com/</a>
	Combi Beagle €157,30	Combi Rasgroep 6 €66,50	Los	Combi Beagle €114,90	Los	Combi €128,00	Combi €128,00	Combi €72,00	Combi €72,00	Combi €128,00	Combi €72,00	Combi €72,00	Combi €96,00	Combi €198,00	Combi €96,00	Los	Uitgebreide Combi Beagle €99,00
EDTA = bloedmonster SWAB = wangslimmonster																	
Chondrodystrofie en ziekte van tussenwervelschijf	X		€47,80		-											-	-
Hypocatalasie	X	X	€47,80		-											-	X
IGS (Selectieve Cobalamine Malabsorptie) 1	X	X	€47,80	X	€60,50	X				X	X			X	X	€56,00	X
Cerebellaire Abiotrofie (NCCD)	X		€47,80	X	€60,50		X		X	X	X	X	X	X	X	€40,00	X
Heuplaxiteit 1	X	X	€47,80		-											-	X
Heuplaxiteit 2	X	X	€47,80		-											-	X
Musladin-Lueke Syndroom (MLS)	X	X	€47,80	X	€60,50			X				X	X	X	X	€44,00	X
Osteogenesis imperfecta (Brittle bones disease)	X (alleen EDTA)		€47,80	X	€60,50											€56,00	X
Factor VII Deficiëntie	X	X	€47,80	X	€60,50			X	X			X	X			€52,00	X
Pyruvaatkinase Deficientie 3(PKDef)	X	X	€47,80	X	€60,50				X				X			€56,00	X
Glaucoma (POAG)	X	X	€47,80	X	€60,50				X				X			€56,00	X
Hyperuricemie (HUU)	X	X	€47,80		€60,50											€48,00	X
FBN2		X	€47,80		-											-	X
Cerebellaire Ataxie, progressieve early-onset		X	€47,80		-											-	X
Thrombopathie		X	-		-											€56,00	X
Factor IX Deficiëntie (Hemofilie B)		X	-		€78,81											-	X
X-SCID		X	-		€60,50											-	X
Lafora Disease			€90,75 SWAB & EDTA		€104,73 Alleen EDTA	X	X									€95,00 SWAB & EDTA	-
Overige tests: o.a. vachtkleur, vachtlengte, alle soorten stollingsdeficiënties, etc., etc.																	X

## H7 Conclusie en Aanbevelingen

### 7.1 Conclusie

In eerste instantie hebben we vastgesteld welke landen we wel en niet zouden meenemen in dit onderzoek. Gaandeweg het onderzoek werd duidelijk dat Beagles met een stamboom een zeer homozygote populatie is, hetgeen betekent dat zij allemaal in de verte met elkaar verwant zijn. Een eerste gevolg hiervan is dat de informatie van alle bekende Beagle clubs, ook die van verre landen, van toegevoegde waarde is. Een tweede gevolg hiervan is dat ook lagere percentages van het voorkomen van bepaalde erfelijke ziektes en aandoeningen bij Beagles in het buitenland van belang kunnen zijn voor de Beagle populatie in Nederland.

#### 7.1.1 Voorkomende ziektebeelden bij de Beagle

Inmiddels is er al een hele lijst aan DNA-markers van ziektebeelden/ aandoeningen die door laboratoria specifiek aan de Beagle worden gelinkt. Vaak worden ze aangeboden in een combitest. Van deze aangeboden DNA-tests zijn echter niet alle ziektebeelden/ aandoeningen een bewezen "probleem" voor de Beagle populatie. En bovendien zijn er grote verschillen tussen de laboratoria op welke ziektebeelden/ aandoeningen zij in een combitest aanbieden.

Uit ons onderzoek komt naar voren dat er een aantal ziektebeelden/ aandoeningen zijn waarvan uit de cijfers blijkt dat ze voorkomen bij de Beagle populatie (en niet alleen bij lab-Beagles):

- IGS (op 3 continenten vastgesteld)
- NCCD (enkele dragers en lijders bekend in Amerika, Groot Brittannië en andere Europese landen)
- MLS (op meerdere continenten bekend bij ongeveer 2-3% van de populatie)
- Factor VII deficiëntie (in Amerika en enkele Europese landen, inclusief Nederland, bekend)
- Lafora's Disease (vanaf 1975 omschreven als voorkomend bij Beagles, van meerdere landen dragers en lijders bekend waarbij percentage van dragers & lijders bij elkaar tussen de 21-25% is)

Van een aantal ziektebeelden zijn de DNA-markers bij de Beagle en/ of een ander ras bekend en zijn er gerichte tests mogelijk, maar is nog onvoldoende duidelijk of ze ook daadwerkelijk een probleem zijn binnen de Beagle populatie. Deze onbekendheid wordt veroorzaakt doordat er niet of nauwelijks beschrijvingen zijn van Beagles met deze ziektebeelden/ aandoeningen, maar ook omdat nog niet op grote schaal op deze ziektebeelden/ aandoeningen wordt getest. Het betreft de volgende ziektebeelden/ aandoeningen:

- Chondrodystrofie en degeneratie van de tussenwervelschijf (we weten dat de Beagle een chondrodystrofisch ras is met daaraan gekoppeld een vergrote kans op het ontwikkelen van een hernia; dit blijkt ook uit de PET-scan)
- Osteogenesis Imperfecta (genmutatie is bekend, maar geen beschrijvingen binnen de normale Beagle populatie)
- Hypocatalasie (bij een aantal Beagles vastgesteld, maar onduidelijk in welk(e) land(en) en hoeveel)
- PKDef3 (in America bekend bij een specifieke groep lab-Beagles die voor dit onderzoek zijn gefokt, maar er worden geen beschrijvingen genoemd binnen de normale Beagle populatie)
- POAG (er zijn dragers en lijders bekend, maar onduidelijk hoeveel en in welke landen)
- HUU (genmutatie bekend, maar geen beschrijvingen genoemd binnen normale Beagle populatie)
- HD (wordt nog maar zelden getest)
- Hyperadrenocortisisme/ ziekte van Cushing (komt in PET-scan naar voren als potentieel probleem bij Beagles)
- Auto-immune lymfocyttaire thyreoïditis (komt in PET-scan naar voren als potentieel probleem bij Beagles)
- Steroïd responsieve meningitis/ Beagle Pain Syndrome (komt in PET-scan naar voren als potentieel probleem bij Beagles; hier is op dit moment geen DNA-test van beschikbaar)
- Cryptorchydie (komt in PET-scan naar voren als potentieel probleem bij Beagles)

### 7.1.2 (DNA) Gezondheidstests, fokreglementen & transparantie van uitslagen

Naarmate de wetenschap steeds meer mogelijkheden ontdekt om te testen en ook mutaties in het DNA van honden(rassen) ontdekt, komen er steeds meer (DNA) gezondheidstests beschikbaar. Het feit dat bepaalde tests mogelijk zijn, wil alleen niet zeggen dat ze ook direct van nut zijn voor de fokkerij. Er zal bij iedere beschikbare test moeten worden afgewogen:

1. of de daaraan gekoppelde ziekte/ aandoening een daadwerkelijk probleem is of kan worden in de Beagle populatie
2. hoe ernstig de ziekte/ aandoening is
3. welke gevolgen een uitslag van drager en/of lijder zou moeten hebben op het fokbeleid
4. welk effect het evt. uitsluiten van honden, die drager/ lijder zijn, heeft op de diversiteit van de Beagle populatie

Wat betreft de fokreglementen van de buitenlandse Beagle rasverenigingen en Kennel Clubs: er is een aantal overeenkomsten in de aangeraden/ verplicht gestelde gezondheidstests, namelijk\*:

- IGS
- NCCD
- MLS
- Lafora's Disease
- HD

\*meer dan 3 Beagle clubs van de onderzochte landen verplichten/ raden aan deze gezondheidstests af te nemen

Er zijn verschillen tussen de diverse verenigingen en clubs in hoe ze met de gezondheidsuitslagen van geteste dieren omgaan. De Britische Kennel Club heeft een, voor iedereen inzichtelijke, online database met de uitslagen van MLS, Factor VII deficiëntie, NCCD & IGS. Er staat ook een lijst met uitslagen van Lafora's disease (2018) op. Ook de Finse, Zweedse en Noorse Beagle Clubs hebben uitslagen online staan, al zijn de aantallen nog erg summier. De Duitse Beagle Club heeft de uitslagen voor Lafora's Disease, HD & IGS online staan, maar die zijn (tegen betaling) alleen inzichtelijk voor leden.

## 7.2 Aanbevelingen

De Raad van Beheer stelt (vanuit het beleid van de FCI) algemene richtlijnen op voor de waarborging en verbetering van de gezondheid van rashonden. Daarna is het één van de taken van een rashondenclub om ras-specifieke richtlijnen op te stellen die de gezondheid en kwaliteit van het ras waarborgen en waar mogelijk verbeteren. Door het fokbeleid te onderbouwen, kan de BCN zich profileren binnen het Fairfok-project van de Raad van Beheer.

In verband met het breed houden van de genenpoel van het Beagle-ras zijn er veel fokkers die (d.m.v. dekkingen of aankoop/ verkoop van honden) gebruik maken van honden van bloedlijnen buiten Nederland. Het is daarom van belang dat het fokbeleid van de BCN aansluit bij het beleid van clubs uit andere landen. Dit hoeft niet direct een reden te zijn om bepaalde (DNA) gezondheidstests te verplichten, maar wel om fokkers alert te maken over eventuele afwijkende regels in andere landen en mogelijk bepaalde (DNA)gezondheidstests aan te raden.

Daarnaast moet bij het vaststellen van het fokbeleid (welke (DNA) gezondheidstests verplicht danwel aangeraden moeten worden en welke consequenties de uitkomsten hebben voor de fokkerij) niet alleen bekeken worden hoe vaak een aandoening/ ziekte voorkomt, maar vooral hoe ernstig het verloop van een aandoening/ ziekte is.

De Commissie doet daarom de volgende aanbevelingen:

1. De volgende gezondheidstests verplichten en opnemen in het verenigingsfokreglement:
  - MLS (is al verplicht)
  - IGS
  - Lafora's disease
2. De volgende gezondheidstests aanraden en opnemen in het verenigingsfokreglement:
  - NCCD (het is een ernstig ziektebeeld, maar we weten niet in hoeverre het een probleem is voor de Beagle populatie als geheel; er zijn ook argumenten om dit op de verplichte lijst te zetten)

- Factor VII deficiëntie (het is een relatief milde aandoening waarvan we weten dat hij – veel - voorkomt, maar niet hoe veel; toch zou het streven moeten zijn om het fokken van lijders te voorkomen, omdat dit op de lange duur wel een probleem kan zijn voor de gezondheid van de Beagle)
  - HD (onder volledige narcose via röntgen; niet iedere dierenarts kan dit), voor reuen die ter dekking worden aangeboden in landen waar de test op HD verplicht is of wordt aangeraden.
3. Er zou meer onderzoek moeten komen naar of onderstaande aandoeningen/ ziektebeelden een gezondheidsprobleem zijn voor de Beagle populatie (bijv. via PET-scan i.s.m. de Raad van Beheer):
    - Chondrodystrofie & IVDD en de daar eventueel uit volgende vergrote kans op een hernia Hansen type 1
    - Hypocatalasie
    - POAG
    - Hyperadrenocortisisme/ ziekte van Cushing
    - Auto immune lymfocyttaire thyreoïditis
    - Steroïde responsieve meningitis (SRMA)/ Beagle Pain Syndrome
    - Cryptorchydie
  4. In het verenigingsfokreglement opnemen: wat de gevolgen zijn voor dragers/ lijders van bovenstaande ziektes/ aandoeningen voor het fokken.
  5. Online overzicht met per jaar de geteste dieren en de uitslagen (van alleen de verplichte tests of ook de niet verplichte?), toegankelijk voor een ieder die wil fokken/ of alleen voor leden. Evt. tegen betaling van administratiekosten net zoals bij de Duitse Beagle Club.
  6. Gezondheidsinfo op de website met een doorlopende online vragenlijst voor alle Beagle eigenaren (zowel met als zonder stamboom). Dit om meer inzicht te krijgen in de ziektebeelden/ aandoeningen die voorkomen bij zowel Beagles met stamboom als de zogenaamde look-alikes. Hier dan wel een uitsplitsing maken d.m.v. invoer stamboomnr. o.i.d. Zie voorbeeld op de site van de Griffon Vendéen rasvereniging.
  7. Terugkerend stukje in Beagle Bode over gezondheid en waar de KC, de fokkers en het bestuur mee bezig zijn.
  9. Stukje Beagle bode en op de website: “voordelen” van een pup van een erkende fokker. Waarin onderscheiden de erkende fokkers zich van de “gewone” clubfokker en malafide fokkers m.b.t. gezondheid van hun honden. Wat is de gemiddelde prijs van een pup en waarom is die veel hoger dan die van een “malafide” fokker?
  10. Waar mogelijk verbinding zoeken met andere Beagle clubs om samen op te trekken m.b.t. gezondheid en welzijn van het ras.
  11. Overleg met laboratoria voor een combitest die meer past bij wat Beagle Clubs verplicht hebben gesteld.

## H8 Slotwoord

De Commissie hoopt dat dit verslag een hulpmiddel zal zijn voor het bestuur van de BCN om het (fok)beleid van de club aan te passen naar de huidige inzichten.

De wetenschappelijke ontwikkelingen rondom (DNA) gezondheidstests volgen elkaar in rap tempo op. Het is van belang dat de BCN de ontwikkelingen actief blijft volgen en tijdig vervolgstappen onderneemt om beleid te bepalen om de gezondheid van het Beagle ras in Nederland te waarborgen en waar mogelijk te verbeteren.

Inmiddels is er in België een studente die voor haar studie diergeneeskunde (ze is laatste jaars) een onderzoek gaat doen naar het nut van de beschikbare DNA-testen bij de Beagle. Mochten leden van de BCN hieraan willen meewerken, dan kunnen ze contact met haar opnemen via Ann. Ann heeft haar gevraagd om de BCN op de hoogte te houden van de resultaten.

De National Health Trust in Groot Brittannië wil graag een betrouwbaarder en snellere test op Lafora's disease ontwikkelen. Hiervoor doen ze een oproep aan dierenartsen om labmateriaal en gegevens van Beagles met Lafora's disease aan te leveren. Meer informatie hierover is op de volgende site te vinden:

<https://www.aht.org.uk/news/vets-support-required-for-lafora-dna-test>

## Bronnen:

### H2: termen en definities

1. [www.vandale.nl](http://www.vandale.nl)

### H3 De basis van genetica en overerving van een erfelijke afwijking of ziekte

1. LICG Praktisch: meer over erfelijkheid; november 2011
2. LICG Praktisch: over de problematiek en oplossingen van erfelijke aandoeningen; oktober 2014
3. [www.cupidog.nl/fokken-en-genetica](http://www.cupidog.nl/fokken-en-genetica); geraadpleegd in 06-2019
4. Raad van Beheer: duurzaam fokbeleid; interactieve brochure Fairfok; 06-2019
5. Website Dr. Van Haeringen Laboratorium BV/ Combibreed Hond; geraadpleegd in 06-2019
6. Raad van Beheer: KK1-module1-erfelijkheidsleer; 08-11-2018

### H4: Welke (erfelijke) ziektes en aandoeningen zijn bekend bij de Beagle?

1. Raad van Beheer: Raadar/ Fairfok; 08-06-2019
2. Faculteit Diergeneeskunde, Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren: PETscan Ontwikkeling en implementatie van een kwantitatief meetsysteem van gezondheid en welzijn in gezelschapsdier populaties; Erfelijke ziekten en schadelijke raskenmerken bij 38 hondenrassen en 2 kattenrassen in Nederland; 30-11-2016
3. Groot-Brittannië: [www.beaglehealth.info](http://www.beaglehealth.info); geraadpleegd in 07-2019
4. Groot-Brittannië: vaststelling van NCCD in 2012, <https://bmccgenet.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-2156-13-55>
5. Beagle Club Deutschland: Cijfers in 2018 in Duitsland geteste Beagles op Lafora's disease; doorgekregen in 06-2019.
6. Beagle Club Finland: doelstellingen en onderbouwing Beagle Fok Programma 2016-2020; 24-12-2015
7. Website Beagle Club Finland: Lijst met uitslagen op MLS-geteste Beagles in 2019 tot 27-06-2019: [http://www.beaglejarjesto.fi/jalostus/kehys\\_jalostus.htm](http://www.beaglejarjesto.fi/jalostus/kehys_jalostus.htm)
8. Website Noorse Beagle Club: Lijst met uitslagen MLS reuen: <http://www.beagleringen.no/avlrsadet/hannhundlisten-kriterier-28438903>
9. Website Noorse Beagle Club: Lijst met uitslagen MLS teven: <http://www.beagleringen.no/avlrsadet/aktuelle-valpekull-kriterier-28630731>
10. Zweedse Beagle Club: Lijst met op MLS geteste Beagles: <http://www.svenskabeagleklubben.se/tiklista-6459631>
11. Zweedse Beagle Club: Lijst met percentages van voorkomen HD-A, B, C, D en E: <http://www.svenskabeagleklubben.se/avel-info/om-avelkommittén/hd-resultat-175942>
12. Chondrodystrofie en ziekte van tussenwervelschijf, artikel Brown et al "FGF4 retrogene on CFA12 is responsible for chondrodystrophy and intervertebral discdisease in dogs"; 2017
13. Chondrodystrofie en ziekte van de tussenwervelschijf, artikel Kevin Batchter et al, "Phenotypic Effects of FGF4 Retrogenes on Intervertebral Disc Disease in Dogs"; 2019.
14. Hypocatalasie, artikel Nakamura et al, "cDNA cloning of mutant catalase in acatalasemic beagle dog: single nucleotide substitution leading to thermal-instability and enhanced proteolysis of mutant enzyme"; 2000
15. IGS (Selectieve Cobalamine Malabsorptie) 1, artikel Drogemuller et al, "A frameshift mutation in the cubilin gene (CUBN) in Beagles with Imlerslund-Grasbeck syndrome (selective cobalamin malabsorption)"; 2013
16. Cerebellaire Abiotrofie (NCCD), artikel Forman, "Genome-wide mRNA sequencing of a single canine cerebellar cortical degeneration case leads to the identification of a disease associated SPTBN2 mutation"; 2012

17. Musladin-Lueke Syndroom (MLS), Bader et al, "An ADAMTSL2 Founder Mutation Causes Musladin-Lueke Syndrome, a Heritable Disorder of Beagle Dogs, Featuring Stiff Skin and Joint Contractures"; 2010
18. Osteogenesis imperfect, Campbell, "Canine COL1A2 Mutation Resulting in C-Terminal Truncation of Pro- $\alpha$ 2(I) and Severe Osteogenesis Imperfecta"; 2001
19. Factor VII Deficiëntie, Callan et al, "A novel missense mutation responsible for factor VII deficiency in research Beagle colonies"; 2006
20. Pyruvaatkinase Deficientie (PKDef) 3, Gultekin, "Erythrocytic Pyruvate Kinase Mutations Causing Hemolytic Anemia, Osteosclerosis, and Secondary Hemochromatosis"; 2012
21. Glaucoma (POAG), Kuchtey, "Mapping of the disease locus and identification of ADAMTS10 as a candidate gene in a canine model of primary open angle glaucoma"; 2011
22. Hyperuricemie (HUU), Bannasch, "Mutations in the SLC2A9 Gene Cause Hyperuricosuria and Hyperuricemia in the Dog"; 2008
23. Lafora disease: Hajek et al, "NHLRC1 repeat expansion in two Beagles with Lafora disease"; 2016
24. Website Genomia Tsjechië: "Genetic tests for dogs of breed: Beagle" (<https://www.genomia.cz/en/breed/beagle/>), geraadpleegd 03-10-2019
25. Website Animal Genetics US: ([https://www.animalgenetics.us/canine/Genetic\\_Disease/F7.asp](https://www.animalgenetics.us/canine/Genetic_Disease/F7.asp)), geraadpleegd 03-10-2019

#### H5: (Genetische) gezondheidstests

1. Website Dr. Van Haeringen Laboratorium BV/ Combibreed (Nederland): Uitleg interpretatie testuitslagen (<https://www.combibreed.com/nl-nl/Info-resultaten/Uitleg-interpretatie-testresultaten>); geraadpleegd in 07-2019
2. Website Laboklin NV (Duitsland): <https://nl.laboklin.info/>
3. Website Genomia (Tsjechië): <https://www.genomia.cz/en/veterinari/psi>
4. Website My Dog DNA (Finland): [www.mydogdna.com](http://www.mydogdna.com)

#### H5: (DNA)-gezondheidstests Beagle Clubs

1. Faculteit Diergeneeskunde, Departement Geneeskunde van Gezelschapsdieren: PETscan Ontwikkeling en implementatie van een kwantitatief meetsysteem van gezondheid en welzijn in gezelschapsdier populaties; Erfelijke ziekten en schadelijke raskenmerken bij 38 hondenrassen en 2 kattenrassen in Nederland; 30-11-2016
2. Verenigingsfokreglement Beagle Club Nederland voor het ras: Beagle; versie 4.4; 05-04-2017
3. The Kennel Club UK: Breed information pack Beagle for breeders; pdf gedownload op 08-04-2019
4. The Beagle Club/ Beagle/ health, news updates: Latest update from our Beagle Breed Representative, Sam Goldberg.
5. The Beagle Club/ Beagle/ health, news updates: October 2018 update from Beagle Breed Representative, Sam Goldberg.
6. Belgian Beagle Club: informatie mondeling verkregen van voorzitter Annie Gijsemans; 26-05-2019
7. VDH: Fokreglement (Zucht-Ordnung); 27-08-2018
8. Beagle Club Deutschland: Fokreglement (Zuchtordnung); 12-2018
9. Deens Beagle Club: Gids voor DNA testen (Vejledning til DNA-tests)
10. Deens Beagle Club: Beagle Club-regels voor gebruik van de puppylijst (Beagle Klubbens regler for brug af hvalpelisten); 01-01-2019
11. Deense Beagle Club: Advies en begeleiding voor fokkers (Råd og vejledning til opdrættere); pdf gedownload op 12-04-2019
12. American Kennel Club: Beagle; <https://www.akc.org/dog-breeds/beagle/>; site bezocht op 12-04-2019
13. The National Beagle Club of America, INC.: recommended health tests; gedownload op 11-04-2019
14. Beagle Club Tsjechië ([http://www.beagleclub.cz/?page\\_id=8895](http://www.beagleclub.cz/?page_id=8895)): Beschikbare tests voor Beagles (Dostupné DNA testy pro bigly); 12-03-2013



15. Austrian Beagle Club: Fokreglement (Zuchtordnung ABC); 2015
  - a. Via leden doorgekregen dat het fokreglement in 2020 zal worden aangepast!
16. Austrian Beagle Club: link naar labformulier met vastgestelde DNA-markers
17. Zweedse Beagle Club: fokdoelstellingen (Rasspecifik Avelsstrategi RAS Svenska Beagleklubben); 24-09-2014
18. Fokreglement Beagle Club Zwitserland (Ergänzende Zuchtbestimmungen (EZB) des Beagle Club Schweiz; 10-09-2018
19. Fokregels Beagle Club Noorwegen: Fokregels voor reuen en uitslagenMLS (<http://www.beagleringen.no/avlrsrådet/hannhundlisten-kriterier-28438903>) & Fokregels voor teven en uitslagen MLS (<http://www.beagleringen.no/avlrsrådet/aktuelle-valpekull-kriterier-28630731>); geraadpleegd op 07-07-2019
20. Beagle Club Slovenië: fokreglement (Chovateľský a zápisný poriadok SPZ); gedownload op 12-04-2019
21. Fokreglementen staan niet op hun site. Opgevraagd per e-mail, maar niet ontvangen:
  - a. The National Beagle Council of Australia
  - b. Beagle Club Frankrijk
  - c. Club Beagle Espanâ
  - d. Beagle Club Polen
  - e. Beagle Club Italië

#### **H6: Beschikbare DNA gezondheidstests diverse laboratoria (met prijzen)**

1. Van Haeringen Instituut (Nederland): <https://www.combibreed.nl/nl-nl/Webshop/DNA-Testen/Hond>
2. Laboklin N.V. (Duitsland): <https://nl.laboklin.info/>
3. Genomia (Tjechië): <https://www.genomia.cz/en/veterinari/psi>
4. My Dog DNA (Finland): [www.mydogdna.com](http://www.mydogdna.com)

#### **Bijlage 1: Uitleg erfelijke ziektes & aandoeningen**

1. Alle bovenstaande bronnen

#### **Bijlage 2: (DNA)-gezondheidstests diverse Nederlandse Rasgroep 6 Clubs**

1. VFR (Verenigingsfokreglement) Griffon Vendéen Rasvereniging Nederland voor de rassen: Grand Griffon Vendéen, Briquet Griffon Vendéen, Grand Basset Griffon Vendéen & Petit Basset Griffon Vendéen; Versie 09-04-2017.
2. Verenigingsfokreglement Nederlandse Basset Hound Club; 01-08-2016
3. Verenigingsfokreglement Nederlandse Club voor Dalmatische Honden; 07-01-2013
4. Verenigingsfokreglement Nederlandse Fauve de Bretagne Club; 07-01-2013
5. Verenigingsfokreglement Rhodesian Ridgeback Club Nederland; 03-06-2018



## Bijlage 1: Uitleg erfelijke ziektes & aandoeningen

In deze bijlage worden omschreven: alleen die ziektes en aandoeningen die in een Beagle-combitest en/ of rasgroep 6 combitest door de 4 onderzochte laboratoria worden aangeboden. Aangevuld met: Lafora's disease, heupdysplasie, hernia's Hansen type 1 en 2 & Beagle Pain Syndrome).

Inhoud	Blz.
1.1 Chondrodystrofie, ziekte van tussenwervelschijf (IVDD) & hernia Hansen type 1 + 2	2
1.2 Hernia nucleus pulposa	2
1.3 Hypocatalasie	2
1.4 IGS (Selectieve Cobalamine Malabsorptie) 1:	3
1.5 Cerebellaire Abiotrofie (NCCD)	3
1.6 Heuplaxiteit 1 + 2 & FBN2	3
1.7 Heupdysplasie	4
1.8 Musladin-Lueke Syndroom (MLS)	5
1.9 Osteogenesis imperfecta	6
1.10 Factor VII deficiëntie	6
1.11 Pyruvaatkinase Deficientie (PKDef) 3	6
1.12 Glaucoma (POAG)	6
1.13 Hyperuricemie (HUU)	7
1.14 Cerebellaire ataxie, progressieve early onset	7
1.15 Thrombopathie	7
1.16 Factor IX Deficiëntie	7
1.17 X-SCID	8
1.18 Lafora Disease	8
1.19 Steroïd responsieve meningitis (SRMA ofwel Beagle Pain Syndrome)	9

### 1.1 Chondrodystrofie, ziekte van tussenwervelschijf (IVDD) & hernia Hansen type 1 + 2

Chondrodystrofie wordt gekarakteriseerd door (ver)korte ledematen en/of intravertebrale degeneratieve schijfziekte (IVDD = intervertebral disc disease). IVDD heeft (vaak) een hernia (Hansen type 1) tot gevolg. Aangezien er al meer dan 4000 jaren honden van vele hondenrassen met korte ledematen worden beschreven, kan men er vanuit gaan dat de genmutatie die chondrodystrofie veroorzaakt al heel lang bestaat en mogelijk ook meer dan één mutatie betreft.

Brown en collega's hebben in 2017 het groei-gen FGF4 op chromosoom CFA12 kunnen aantonen als het gen dat de verschijnselen voor chondrodystrofie en IVDD tot uiting kan brengen. Daarnaast hebben ze ook het groei-gen FGF4 op chromosoom CFA18 aangetoond dat de verschijnselen van (ver)korte ledematen tot uiting kan brengen. Uit hun onderzoeken blijkt dat alleen de mutatie op chromosoom CFA12 de IVDD tot uiting kan brengen.

Volgens het onderzoek van Kevin Batchter en collega's in 2019 blijkt dat IVDD de kans op een hernia Hansen type 1 (\* zie hieronder) vergroot. Hierbij wordt aangegeven dat er waarschijnlijk ook andere factoren van invloed zijn op het ontwikkelen van een hernia. Hierdoor is het moeilijk om een inschatting te geven hoe groot de kans uiteindelijk is op het ontwikkelen van een hernia. Wat wel duidelijk is, is dat hoe meer foute allel-kopieën een hond bij zich draagt des te groter (tussen de 5,5-15,1% meer) de kans op het ontwikkelen van een hernia.

De symptomen van chondrodystrofie worden ontwikkeld op jonge leeftijd. Binnen enkele uren tot maximaal enkele weken na de geboorte kunnen de kenmerken die horen bij deze DNA-varianten waargenomen worden. Deze afwijking leidt tot afwijkingen in de opbouw van botten en het skelet. De kenmerken van IVDD hoeven niet zichtbaar te worden, tenzij de hond een hernia Hansen type 1 ontwikkelt. \*Hansen type 1: komt voor bij jongere honden van 1-3 jaar van zowel chondrodystrofische als niet-chondrodystrofische rassen. Deze vorm van een hernia is een beschadiging van het ruggemerg waarbij het binnenste deel van de tussenwervelschijf als het ware ontploft tegen het ruggemerg aan. Het is zeer pijnlijk en gaat gepaard met neurologische verschijnselen, zoals o.a. krachtsverlies. Honden met IVDD kunnen tijdens hun leven op meerdere plaatsen in de rug een Hansen type 1 hernia krijgen. Momenteel is de consensus onder medici dat de beste behandeling voor een Hansen type 1 hernia, opereren is, waarbij de beschadigde tussenwervelschijf wordt verwijderd.

(Hansen type 2 is niet gebonden aan chondrodystrofische rassen. Het komt meer voor bij honden van grotere rassen van een jaar of 6-7. Bij deze vorm van een hernia is er sprake van een uitstulping van het binnenste deel van de tussenwervelschijf in het ruggemerg; een zogenaamde hernia pulposa).

Dit kenmerk vererft op een autosomale, dominante, manier. Dit betekent, dat een dier vrij kan zijn (homozygoot normaal), lijder (homozygoot afwijkend) of drager (heterozygoot). Draggers en lijdgers zullen beide de symptomen van de mutatie hebben.

### 1.2 Hernia nucleus pulposa

Hiervan is geen DNA-marker waarop kan worden getest. Wel kan via een röntgenfoto of MRI-scan de plek en de mate van de hernia worden vastgesteld.

### 1.3 Hypocatalasie

Als gevolg van deze ziekte is de enzymactiviteit van het enzym catalase in rode bloedcellen afwezig. Deze ziekte heeft een effect op de samenstelling van het bloed, waarbij de stolling aangetast wordt.

Dit kenmerk vererft op een autosomale, recessieve, manier. Dit betekent, dat een dier vrij kan zijn (homozygoot normaal), lijder (homozygoot afwijkend) of drager (heterozygoot). Draggers kunnen de mutatie verspreiden in de populatie zonder dat ze zelf de symptomen hebben. Hierdoor is met name het aantonen van draggers van groot belang om verspreiding te voorkomen.

#### 1.4 IGS (Selectieve Cobalamine Malabsorptie) 1:

Vitamine B12 malabsorptie is een potentieel levensbedreigende ziekte in puppies en jonge honden. In honden met de afwijking wordt Vitamine B12 niet opgenomen in de darm, waardoor een tekort aan deze vitamine ontstaat. De afwijking wordt veroorzaakt door een mutatie in het DNA.

De ziekte kan zich op meerdere manieren presenteren. Symptomen kunnen bestaan uit een scala aan klinische problemen, waaronder: gebrek aan eetlust, niet aankomen in gewicht, lusteloosheid, vermoeidheid, haaruitval en overgeven. Uiteindelijk kan een tekort aan vitamine B12 leiden tot allerlei neurologische klachten variërend van spierzwakte tot epileptische aanvallen. De gevaarlijkste complicaties ontstaan door afwijkingen in het bloed en het zenuwstelsel. De symptomen worden ontwikkeld op jonge leeftijd. Binnen enkele uren tot maximaal enkele weken na de geboorte kunnen de kenmerken die horen bij deze DNA-varianten waargenomen worden.

Dit kenmerk vererft op een autosomale, recessieve, manier. Dit betekent, dat een dier vrij kan zijn (homozygoot normaal), lijder (homozygoot afwijkend) of drager (heterozygoot).

#### 1.5 Cerebellaire Abiotrofie (NCCD)

Deze ziekte kan als volgt worden uitgelegd: in de schors van de kleine hersenen liggen zenuwcellen. Een bepaald type zenuwcel is de purkinjecel. Iedere purkinjecel heeft honderden uitlopers naar gebieden van het centraal zenuwstelsel. Ze zijn een belangrijk onderdeel tot het doorgeven en verwerken van informatie. Zo regelen ze de bewegingen en de coördinatie. Bij cerebellaire abiotrofie sterven de purkinjecellen af. Hierdoor treedt er een verlies van specifieke weerstand op. Het gevolg is dat het dier zijn bewegingen minder goed kan afremmen of minder goed kan starten in de beweging. De coördinatie wordt hierdoor onzuiver en het evenwicht wordt aangetast. Het ontbreken van een bepaald eiwit is waarschijnlijk de oorzaak voor het afsterven van purkinjecellen.

Puppies die aan CA lijden, worden gezond geboren. Binnen enkele uren tot maximaal enkele weken na de geboorte kunnen de kenmerken die horen bij deze DNA-varianten waargenomen worden, omdat het proces van afbraak van een gedeelte van de hersenen op jonge leeftijd begint. Deze afwijking leidt tot verlies van hersenfuncties.

De symptomen van deze ziekte zijn een waggelende gang en een gebrek aan balans. Vaak omvallen wordt ook gezien, er is weinig evenwicht. De pup gaat breder staan om zijn evenwicht te behouden. De ogen missen de normale reactie met betrekking tot het knippen. Een voortdurende schudbeweging van een groep spieren is zichtbaar, bijvoorbeeld aan een ledemaat of aan het hoofd. Wanneer de pup over iets heen loopt, worden de pootjes overdreven hoog opgetild. Het starten en stoppen van een beweging gebeurt door middel van onwillekeurig schudden van de ledematen. De fijne motoriek is aangetast. Een pup met cerebellaire abiotrofie verliest geen gewicht of spieren en de skeletopbouw is normaal. Ook de energie blijft van een normaal niveau.

Dit kenmerk vererft op een autosomale, recessieve, manier. Dit betekent, dat een dier vrij kan zijn (homozygoot normaal), lijder (homozygoot afwijkend) of drager (heterozygoot).

#### 1.6 Heuplaxiteit 1 + 2 & FBN2

Deze markers vormen een onderdeel van een aantal erfelijke factoren die invloed hebben op de laxiteit van de heup. Laxiteit (= abnormale vrijheid van beweging van het been in de heup) van de heupen is een frequent voorkomende aandoening van de heup bij de hond. Het is een multifactoriële aandoening. Een aandoening is multifactorieel indien deze veroorzaakt wordt door het samenspel van een genetische (overerfbare) component en omgevingsfactoren.

Heupdysplasie (HD) zou het gevolg zijn van een genegeerde bestaande heuplaxiteit op lange termijn. De aandoening heupdysplasie heeft twee hoofdkenmerken:

- Laxiteit: dit kan gedefinieerd worden als 'een abnormale vrijheid van beweging van de heupkop om uit de heupkom te komen'. Als gevolg hiervan heeft het heupgewricht een lagere stabiliteit in vergelijking met gezonde honden.

- Ossificatie- of verbeningsstoornissen. In jonge honden blijkt het proces van botvorming vertraagd te zijn.

Zowel Laxiteit als verbeningsstoornissen leiden tot de ontwikkeling van artrose op langere termijn. De ziekte ontstaat op verschillende leeftijden, waarbij niet bij voorbaat in te schatten is op welke leeftijd de eerste symptomen waargenomen kunnen worden. De ergst aangetaste dieren kunnen reeds op een leeftijd van een paar maanden symptomen vertonen. Andere dieren ontwikkelen pas klinische klachten op latere leeftijd. Verschillen kunnen ook optreden tussen nestgenoten, en tussen rassen.

Met betrekking tot de ontwikkeling van symptomen van Heuplaxiteit in honden moeten deze markers beoordeeld worden als risico-varianten. Dieren die normaal zijn voor Heup Laxiteit 1 en 2 hebben een lager risico op heuplaxiteit in vergelijking met een dier dat lijder is voor Heup Laxiteit 1 en 2.

Voor elke genetische factor van een multifactoriële ziekte is het wenselijk dat de genetische variant wordt aangeduid als gunstig (N) of ongunstig (HL):

- N/N: het dier heeft twee exemplaren van het gunstige allel en geen verhoogd risico voor heuplaxiteit. Bij het fokken ontvangt geen van de nakomelingen het ongunstige allel.
- N/HL: Het dier heeft een kopie van het gunstige allel en een kopie van de ongunstige allel. Het dier heeft een verhoogd risico voor heuplaxiteit. Bij het fokken ontvangt 50% van het nageslacht het ongunstige allel.
- HL/HL: Het dier heeft twee exemplaren van de ongunstige allel. Het dier heeft een verhoogd risico voor heuplaxiteit. Bij het fokken ontvangen alle nakomelingen het ongunstige allel.

### 1.7 Heupdysplasie (HD)

Hiervan is geen DNA-marker waarop kan worden getest. Wel kan er eventueel getest worden of er een aanleg is voor heuplaxiteit (de voorloper van HD), zie hierboven. De uitslag van de DNA-test zegt echter niets over of een hond daadwerkelijk slechte heupen (heupdysplasie) heeft of zal krijgen.

Heupdysplasie kan worden beoordeeld m.b.v. een röntgenfoto. Bij de beoordeling van de HD-foto wordt gelet op de vorm van de heupkommen en de heupkoppen, de diepte van de heupkommen, de aansluiting van de heupkoppen in de heupkommen, en de aanwezigheid van botwoekeringen langs de randen van de heupgewrichten. Informatie over de diepte van de heupkommen en de aansluiting van de koppen in de kommen wordt onder andere verkregen uit de zogenaamde "Norbergwaarde". De Norbergwaarden van linker en rechter heupgewricht worden bij elkaar opgeteld en geven samen de op het rapport vermelde "som Norbergwaarden". Bij een normaal heupgewricht is de Norbergwaarde minstens 15, de som van de Norbergwaarden van beide heupen derhalve minstens 30. Honden met een te lage Norbergwaarde hebben dus ondiepe heupkommen en/of een slechte aansluiting van de gewrichtsdelen. Deze honden zullen dus een minder gunstige HD-beoordeling krijgen. Een normale of zelfs hoge Norbergwaarde betekent echter niet zonder meer dat de betreffende hond goede heupgewrichten heeft. Een combinatie van diepe heupkommen en incongruentie van de gewrichtsspleet (een niet overal even brede gewrichtsspleet) of onvoldoende aansluiting van de gewrichtsdelen kan, zelfs bij een hoge Norbergwaarde, leiden tot een (licht)-HD-positief beoordeling. Op het formulier wordt dit duidelijk gemaakt door het aankruisen van "onvoldoende" of "slechte" aansluiting. Ook wordt informatie over de diepte van de heupkommen verkregen door te beoordelen hoe het centrum van de heupkop ligt t.o.v. de bovenrand van de heupkom. Naast de Norbergwaarde, de diepte van de heupkommen en de aansluiting van de gewrichtsdelen, wordt de uitslag ook beïnvloed door de aanwezigheid van "botafwijkingen". Er is een rechtstreekse koppeling tussen de ernst van de botafwijkingen en de uitslag: zeer lichte botafwijkingen (1) leiden tot de beoordeling HD B, lichte (2) botafwijkingen leiden tot de beoordeling HD C, en ernstige (3) botafwijkingen leiden tot de beoordeling HD D. De aanduiding "vormveranderingen" betreft meestal een meer of minder duidelijke afvlakking van de voorste rand van de heupkom. De aanwezigheid hiervan wordt wel vermeld, maar heeft - indien dit de enige bemerking is over het gewricht - in het algemeen geen doorslaggevende betekenis voor de einduitslag:

- HD A betekent dat de hond röntgenologisch vrij is van heupdysplasie, wat echter niet betekent dat de hond geen "drager" van de afwijking kan zijn.

- HD B (= overgangsvorm) betekent dat op de röntgenfoto's geringe veranderingen zijn gevonden, die weliswaar toegeschreven moeten worden aan heupdysplasie, maar waaraan in het kader van de fokkerij geen directe betekenis kan worden toegekend.
- HD C (= licht positief)
- HD D (= positief) betekent dat bij de hond duidelijke veranderingen, passend in het ziektebeeld van HD zijn gevonden.
- HD E (= positief in optima forma), betekent dat de heupgewrichten ernstig misvormd zijn.

De heup is een kogelgewricht. Het is een ronde bol (dijbeenkop) die in een holle kom (bekkenkom) vast zit met een ligament en een kapsel. Tijdens de draaibewegingen moet de kop goed aangesloten blijven met de kom. Indien de kom te ondiep is en er een instabiel gewricht aanwezig is kan er een chronische ontsteking ontstaan waardoor het gewricht "misvormd" wordt (dysplasie). Dan ontstaan er ook bot- (benige) afwijkingen die op een röntgenfoto zichtbaar zijn. Doordat de heupen misvormd zijn kan er geen normale beweging optreden in het heupgewricht.

De hond kan hierdoor de volgende klachten vertonen:

- Stram lopen, vooral bij aanvang van het lopen
- Pijnlijk en moeilijk opstaan
- Door de achterpoten zakken
- Kreupel lopen met een of beide achterpoten
- Stijve heupgewrichten: de heupgewrichten zijn niet ver naar achter te strekken.

Naast erfelijke factoren spelen vele andere zaken ook een rol. Denk hierbij aan groeisnelheid, lichaamsgewicht, bewegingspatroon, voeding en omgevingsfactoren. Het is belangrijk dat de groeisnelheid van de jonge hond niet te hoog is. Naast een te royale voeding is het ook belangrijk dat er geen overvoeding plaats vindt met Vit D en/of Calcium. Zorg er verder voor dat er geen overbelasting van de heupen optreedt: geen trap laten lopen, niet te lange afstanden lopen, niet laten springen, niet te veel met een bal spelen, geen stokken gooien. Wel goed is om de jonge hond te laten zwemmen (onbelaste beweging!), en vaak korte afstanden te lopen met de jonge hond.

### 1.8 Musladin-Lueke Syndroom (MLS)

Foto: [www.animalgenetics.us](http://www.animalgenetics.us)



Musladin-Lueke Syndroom is een erfelijke afwijking die zich toont in een overmatige hoeveelheid bindweefsel in de huid en gewrichten. Het wordt ook wel 'strakke - huidsyndroom' en / of Chinese Beagle Syndrome genoemd.

Een pup met MLS is kleiner dan zijn nestgenoten en heeft gekreukte oren en een dikke, strakke huid (met heel stugge haren). De oren zijn hoger aangezet dan normaal. Meestal loopt de hond op zijn tenen. Andere kenmerken zijn: kleinere buitenste teentjes, een breed en plat hoofd met (spleet)ogen die breder uit elkaar staan dan normaal. Gebrek aan eetlust en / of verminderd aankomen in gewicht; epileptische aanvallen en fantoompijn komen ook voor. De ziekte kan op verschillende leeftijden zichtbaar worden,

waarbij niet bij voorbaat in te schatten is op welke leeftijd de eerste symptomen waargenomen kunnen worden of wat de ernst is van de symptomen. Verschillen kunnen ook optreden tussen nestgenoten, en tussen rassen. De ziekte is niet dodelijk, tenzij de hond ernstige epileptische aanvallen heeft.

Dit kenmerk vererft op een autosomale, recessieve, manier. Dit betekent, dat een dier vrij kan zijn (homozygoot normaal), lijder (homozygoot afwijkend) of drager (heterozygoot).

### 1.9 Osteogenesis imperfecta

Osteogenesis Imperfecta wordt bij de mens aangeduid als brozebottenziekte. Deze ziekte wordt meestal veroorzaakt door een mutatie in collageen.

De ziekte ontstaat op verschillende leeftijden, waarbij niet bij voorbaat in te schatten is op welke leeftijd de eerste symptomen waargenomen kunnen worden. Verschillen kunnen ook optreden tussen nestgenoten, en tussen rassen. Deze afwijking leidt tot afwijkingen in de opbouw van botten en het skelet. Een gevolg hiervan is dat het dier heel makkelijk zijn botten breekt.

Dit kenmerk is als eerste waargenomen bij een zwaar zieke patient, waarbij de mutatie echter in enkelvoud waargenomen is. Dit is indicatie van een dominante vererving. Dit wordt bevestigd in humane literatuur waarin Osteogenesis imperfecta beschreven wordt.

NB: voor dit onderzoek wordt alleen bloed EDTA en bloed Heparine geaccepteerd.

### 1.10 Factor VII deficiëntie

Een tekort aan of afwezigheid van factor VII wordt gekarakteriseerd als een milde stoornis in de bloedstolling. Factor VII is een vitamine K afhankelijke factor in de bloedstolling. Het wordt gemaakt in de lever, waarna dit in het bloed een belangrijke rol speelt in het begin van de stollingsreactie.

Het erfelijke kenmerk is continu aanwezig, en zal steeds (op iedere leeftijd) waarneembaar zijn. Deze ziekte heeft een effect op de samenstelling van het bloed, waarbij de stolling aangetast wordt (de stollingstijd wordt verlengd). Hier moet met name bij een grote bloeding of een operatie rekening mee worden gehouden. De dierenarts kan voor een operatie bloed afnemen om de stolling te controleren (hierbij spelen meer factoren mee dan alleen factor VII). Bij een grote bloeding vanwege een wond of operatie kunnen bloedproducten en vitamine K worden toegediend. Bloedproducten moeten echter vantevoren worden besteld en zijn erg duur!

Dit kenmerk vererft op een autosomale, recessieve, manier. Dit betekent, dat een dier vrij kan zijn (homozygoot normaal), lijder (homozygoot afwijkend) of drager (heterozygoot).

### 1.11 Pyruvaatkinase Deficientie (PKDef) 3

Pyruvaat Kinase (PK) is een enzym dat essentieel is voor de energieproductie in rode bloedcellen. Bij lijders is dit enzym afwezig, waardoor rode bloedcellen versneld afgebroken worden.

De afwijking kenmerkt zich door bloedarmoede. Bij diverse rassen is een verschillende mate van de symptomen beschreven. Symptomen zijn: sloom en veel slapen, slechte eetlust en verminderde groei, verminderd uithoudingsvermogen, soms braken / diarree, bleke slijmvliezen (mond, ogen) en het plotseling instorten van het dier. Het erfelijke kenmerk is continu aanwezig, en zal steeds (op iedere leeftijd) waarneembaar zijn.

Dit kenmerk vererft op een autosomale, recessieve, manier. Dit betekent, dat een dier vrij kan zijn (homozygoot normaal), lijder (homozygoot afwijkend) of drager (heterozygoot).

### 1.12 Glaucoma (POAG)

Primary Open Angle Glaucoma is een van de meest voorkomende oorzaken van blindheid in honden. Verhoogde oogboldruk is de belangrijkste risicofactor. Verhoogde weerstand tegen uitstroom van oogvocht door het trabeculaire netvlies heen veroorzaakt verhoogde oogboldruk, maar de specifieke mechanismen zijn onbekend.

De ziekte ontstaat op verschillende leeftijden, waarbij niet bij voorbaat in te schatten is op welke leeftijd de eerste symptomen waargenomen kunnen worden. Verschillen kunnen ook optreden tussen nestgenoten, en tussen rassen. Deze ziekte heeft tot gevolg dat een dier beschikt over verminderd zicht, of blind wordt.



Dit kenmerk vererft op een autosomale, recessieve, manier. Dit betekent, dat een dier vrij kan zijn (homozygoot normaal), lijder (homozygoot afwijkend) of drager (heterozygoot).

### 1.13 Hyperuricemie (HUU)

De ziekte wordt veroorzaakt door inefficiënt transport van urinezuur in de lever en de nieren. Hierdoor ontstaan verhoogde concentraties van dit zuur in het bloed en de urine, waardoor ziektes kunnen ontstaan met de naam Hyperuricosurie en Hyperuricemie (HUU).

Het erfelijke kenmerk is continu aanwezig, en zal steeds (op iedere leeftijd) waarneembaar zijn. Een verhoging van het urinezuurgehalte in het bloed kan ertoe leiden dat het overtollige urinezuur neerslaat als kristallen. Dit gebeurt vooral in:

- De gewrichten. De kristallen kunnen zo gewrichtsontsteking veroorzaken. Symptomen hiervan zijn: een pijnlijk opgezwollen, rood en warm aanvoelend gewricht soms gepaard gaande met koorts.
- De urine. Daaruit kunnen nierstenen ontstaan. Symptomen hiervan zijn: buikpijn, in huis plassen, pijn bij het plassen, persen op urine, bloederige urine, niet meer kunnen plassen. Dit zien we met name bij reuen. Bij de reu lopen steentjes namelijk vaak vast in de penis. Bij langer bestaande ernstige hyperuricemie kunnen de nieren zodanig beschadigd raken dat nierfalen optreedt. Symptomen hiervan zijn: misselijkheid, slecht eten, afvallen en braken. Soms plast het dier veel of soms juist weinig.

Dit kenmerk vererft op een autosomale, recessieve, manier. Dit betekent, dat een dier vrij kan zijn (homozygoot normaal), lijder (homozygoot afwijkend) of drager (heterozygoot).

### 1.14 Cerebellaire ataxie, progressieve early onset

Cerebellaire ataxie is een aandoening van de kleine hersenen (cerebellum), waarbij een verstoring in het evenwicht en de coördinatie van bewegingen optreedt. De kleine hersenen zorgen voor de fijne coördinatie van de snelheid, kracht en het bereik van de bewegingen van de spieren. Een verstoring in de kleine hersenen zorgt daardoor voor coördinatieproblemen (ataxie). De oorzaken voor deze verstoring in de kleine hersenen zijn verschillend: bijvoorbeeld onderontwikkelde kleine hersenen (bekend bij Ierse Setter & Foxterriër) of het verdwijnen van de witte stof in het centrale zenuwstelsel (bekend bij de Jack Russell Terriër). Deze ziekte is (nog) niet bekend bij de Beagle.

Puppies die aan cerebellaire ataxie lijden, worden gezond geboren. De leeftijd waarop de aandoening optreedt en het verloop van de aandoening zijn variabel. Reeds enkele weken na de geboorte kunnen symptomen ontstaan. De symptomen bestaan uit bewegingsproblemen (dronkemansloop, struikelen), evenwichtsproblemen, coördinatieproblemen (m.n. verlies van coördinatie in de achterste ledematen), gedeeltelijke of volledige verlamming en andere neurologische afwijkingen. Er is geen behandeling mogelijk en de dieren kunnen vaak 1 tot 4 jaar na het stellen van de diagnose niet meer lopen.

Dit kenmerk vererft op een autosomale, recessieve, manier. Dit betekent, dat een dier vrij kan zijn (homozygoot normaal), lijder (homozygoot afwijkend) of drager (heterozygoot).

### 1.15 Thrombopathie

Aangetaste dieren hebben een afwijkende bloedstolling. Klinische symptomen bestaan uit bloedingen in diverse weefsels. Bij deze erfelijke ziekte is de bloedstolling verstoord omdat bloedplaatjes niet aan elkaar vasthechten. De bloedstolling is vertraagd of blijft zelfs uit.

Het erfelijke kenmerk is continu aanwezig, en zal op iedere leeftijd waarneembaar zijn.

Dit kenmerk vererft op een autosomale, recessieve, manier. Dit betekent, dat een dier vrij kan zijn (homozygoot normaal), lijder (homozygoot afwijkend) of drager (heterozygoot).

### 1.16 Factor IX Deficiëntie

Hemofilie B is een X-gebonden erfelijke aandoening, die de bloedstolling aantast als gevolg van een gebrek aan actieve stollingsfactor IX. Interne bloedingen kunnen optreden in gewrichten en spieren, of extern, van kleine snijwonden of chirurgie. De ernst hangt af van hoeveel actieve factor IX aanwezig is in het plasma.

Verscheidende mutaties zijn bekend in de genen die factor IX coderen in de verschillende hondenrassen. In de Rhodesian Ridgeback is een mutatie geïdentificeerd, die leidt tot een ernstige vorm van hemofilie B in dit ras.

‘Early onset’ – Deze term geeft aan, dat de ziekte op jongere leeftijd ontstaat. De benaming ‘early onset’ vormt de tegenhanger van ‘late onset’, waarbij een ziekte op latere leeftijd ontstaat. Vaak bestaan bij aandoeningen meerdere onderliggende mutaties.

De ziekte vererft op een X-chromosomale (X-gebonden) manier. Dit betekent, dat vrouwelijke dieren vrij kunnen zijn (homozygoot normaal), lijder (homozygoot afwijkend) of drager (heterozygoot). Mannelijke dieren dragen 1 Y-chromosoom en 1 kopie X-chromosoom. Daardoor zijn de volgende uitslagen mogelijk voor een mannelijk dier:

- Een mannelijk dier heeft het geslachtschromosoom Y en heeft een gezond allel. Dit dier zal bij gebruik in de fokkerij geen afwijkingen krijgen en kan de afwijking niet doorgeven aan de volgende generatie.
- Een mannelijk dier heeft het geslachtschromosoom Y en heeft een defect allel. Hoewel dit dier slechts een defect allel heeft, zal de afwijking zichtbaar zijn. Wanneer een ziekte niet dodelijk verloopt, zullen alle mannelijke nakomelingen het Y-chromosoom krijgen, terwijl alle vrouwelijke nakomelingen in ieder geval een defect allel krijgen.

### 1.17 X-SCID

X-gebonden Severe Combined Immuno Deficientie (SCID) is een erfelijke afwijking waarbij lijders geen afweersysteem hebben of ontwikkelen. In beperkte mate wordt de afweer bij een jong dier via de moedermelk versterkt.

De symptomen worden ontwikkeld op jonge leeftijd. Binnen enkele uren tot maximaal enkele weken na de geboorte kunnen de kenmerken die horen bij deze DNA-varianten waargenomen worden. Deze ziekte leidt tot een verminderde weerstand. In een aantal gevallen zal het afweersysteem zelfs compleet afwezig zijn.

De ziekte vererft op een X-chromosomale (X-gebonden) manier. Dit betekent, dat vrouwelijke dieren vrij kunnen zijn (homozygoot normaal), lijder (homozygoot afwijkend) of drager (heterozygoot). Mannelijke dieren dragen 1 Y-chromosoom en 1 kopie X-chromosoom. Daardoor zijn de volgende uitslagen mogelijk voor een mannelijk dier:

- Een mannelijk dier heeft het geslachtschromosoom Y en heeft een gezond allel. Dit dier zal bij gebruik in de fokkerij geen afwijkingen krijgen en kan de afwijking niet doorgeven aan de volgende generatie.
- Een mannelijk dier heeft het geslachtschromosoom Y en heeft een defect allel. Hoewel dit dier slechts een defect allel heeft, zal de afwijking zichtbaar zijn. Wanneer een ziekte niet dodelijk verloopt, zullen alle mannelijke nakomelingen het Y-chromosoom krijgen, terwijl alle vrouwelijke nakomelingen in ieder geval een defect allel krijgen.

### 1.18 Lafora's Disease

Ziekte van Lafora (LD) is een autosomaal recessieve laat zichtbare progressieve myoclonus epilepsie (PME). LD wordt gekenmerkt door intracellulaire accumulatie van abnormaal glycogeen (Lafora bodies). Deze ziekte tast vooral de hersenen en de grote organen aan zoals maag, darmen, lever en / of nieren. In een aantal gevallen tast de ziekte maar een enkel orgaan aan.

De meest voorkomende klinische symptomen zijn myoclonus en algemene aanvallen. De aanval wordt gekarakteriseerd door symmetrische spieraanspanningen in met name de nek en voorhand, zonder verlies van bewustzijn. De spieraanspanningen variëren van milde spiertrekkingen in het gezicht tot heftige spiertrekkingen waarbij de gehele voorkant van de hond verkrampd, de hond achteruit schiet en de hond in een zittende positie terecht komt door het strekken van de voorpoten en het doorzakken van de achterhand. Ook kunnen algehele spiertrekkingen over het hele lichaam voorkomen, zowel bij bewustzijn als in slaap. Soms worden de aanvallen opgewekt door licht.



De oorzakelijke mutatie werd gedetecteerd in het NHLRC1 gen. De normale sequentie bevat bijna identieke dodecameren(\*) die in twee tot drie kopieën aanwezig kunnen zijn. Bij aangetaste honden zijn beide allelen verlengd met 19 tot 26 kopieën van de dodecameren sequentie.

'Late onset' – Deze term geeft aan, dat de ziekte op latere leeftijd ontstaat. De benaming 'late onset' vormt de tegenhanger van 'early onset', waarbij een ziekte op jongere leeftijd ontstaat. Vaak bestaan bij aandoeningen meerdere onderliggende mutaties.

Dit kenmerk vererft op een autosomale, recessieve, manier. Dit betekent, dat een dier vrij kan zijn (homozygoot normaal), lijder (homozygoot afwijkend) of drager (heterozygoot).

(\*) dodecameer = een hoog moleculaire verbinding bestaande uit 11 kleine moleculen.

### **1.19 Steroïd responsieve meningitis (SRMA ofwel Beagle Pain Syndrome)**

Hiervan is geen DNA-marker waarop kan worden getest. Het gaat hier om een vorm van hersen- en ruggenmergvliesontsteking die niet veroorzaakt wordt door een virus of bacterie, maar die vermoedelijk te maken heeft met een foutje in de werking van het afweersysteem. Bij sommige rassen zoals de Beagle kan het ook erfelijk zijn.

Als gevolg van deze afwijking gaan alle kleine bloedvaatjes in de hersen- en ruggenmergvliezen ontsteken. We zien dit meestal optreden bij jonge dieren tussen de leeftijd van 4 en 10 maanden, maar soms zijn ook oudere dieren aangetast. De meest voorkomende verschijnselen zijn: nekpijn, trillen, met gebogen rug staan, minder graag bewegen, koorts, pijn bij het blaffen, pijn bij het openen van de mond en soms ook een waggelende gang voor- of achteraan.

De diagnose wordt gesteld aan de hand van de typische klachten; in geval van twijfel wordt er soms verder lab-onderzoek gedaan.

De behandeling bestaat uit een maandenlange (!) toediening van corticosteroïden. Dit moet absoluut gecombineerd gaan met een regelmatige controle door de dierenarts. Deze therapie is immers niet zonder bijwerkingen (veel drinken, veel honger en veel plassen). Ook rust is heel belangrijk voor deze dieren. Ze lijden immers veel pijn in het begin en elke beweging die ze maken is er een te veel. Zorg daarom thuis voor een apart rustig plekje waar uw dier zich in alle rust kan gaan afzonderen, zeker als er nog andere honden of kleine kinderen in huis zijn.

## Bijlage 2: Aangeraden en verplichte gezondheidstests Nederlandse Rasgroep 6 Clubs, inclusief opmerkingen t.a.v. tabel

(Verplicht / Aangeraden / verhoogde kans/ wordt genoemd)

Tests	Griffon Vendeén Rasvereniging Nederland *NB1				Nederlandse Basset Hound Club	Nederlandse Club voor Dalmatische Honden	Nederlandse Fauve de Bretagne Club	Rhodesian Ridgeback Club Nederland *NB5	Nederlandse Brakkenclub
	Grand Griffon Vendéen	Briquet Griffon Vendéen	Grand Basset Griffon Vendéen	Petit Basset Griffon Vendéen					
Chondrodystrofie en ziekte van tussenwervelschijf									
Hypocatalasie									
IGS (Selectieve Cobalamine Malabsorptie) 1									
Cerebellaire Abiotrofie (NCCD)									
Heuplaxiteit 1									
Heuplaxiteit 2									
Musladin-Lueke Syndroom (MLS)									
Osteogenesis imperfecta (Brittle bones disease)									
Factor VII deficiëntie									
Pyruvaatkinase Deficientie 3(PKDef)									
Glaucoma (POAG)				X	X *NB2	X *NB3			
Hyperuricemie (HUU)									
FBN2									
Cerebellaire Ataxie, progressieve early-onset									
Thrombopathie									
Factor IX Deficiëntie (Hemofilie B)									
X-SCID									
Lafora Disease									
Maligne Hyperthermie									
Heupdysplasie (HD) via röntgen foto	X	X	X	X		X	X *NB4	X	
Patella luxatie ("losse" knieschijf)									
Hernia nucleus pulposa									
Autoimmune lymfocyttaire thyroïditis									
Hyperadrenocorticisme (ziekte van Cushing)									
Hypothyreoïdie									

Vervolg tabel											
Tests	Griffon Vendeén Rasvereniging Nederland *NB1						Nederlandse Basset Hound Club	Nederlandse Club voor Dalmatische Honden	Nederlandse Fauve de Bretagne Club	Rhodesian Ridgeback Club Nederland *NB5	Nederlandse Brakkencclub
	Grand Griffon Vendéen	Briquet Griffon Vendéen	Grand Basset Griffon Vendéen	Petit Basset Griffon Vendéen							
Oogafwijkingen/ ECVO				X		X *NB2	X *NB3	X *NB4			
Cardiale screening (hartafwijkingen)											
Obesitas (overgewicht)											
Steroïd responsieve meningitis (SRMA, Beagle Pain Syndrome)											
Cryptorchydie/ monorchydie											
Atopie											
Goniodysplasie				X							
Persistent Müllerian Duct Syndrom (PMDS)						X, alleen reue n!					
Gehoortest op cochleaire doofheid							X	X *NB4			
Elleboogdysplasie (ED)							X *NB3	X *NB4	X		
Epilepsie via computerbestand vereniging								X			
Juvenile myoclonische epilepsie									X		

### Opmerkingen t.a.v. tabel: Aangeraden en verplichte gezondheidstests Nederlandse Rasgroep 6 Clubs

**\*NB1:** In Fokregement Griffon Vendeén:

- Staat dat er op grond van wetenschappelijk onderzoek geen gezondheidsproblemen binnen het ras zijn vastgesteld.
- De fokkers moeten alle voorkomende afwijkingen (bijv. knikstaarten, langpoot, gebitsfouten, niet ingedaalde testikels, etc.), gebreken en/of ziektes bij hun dieren c.q. nakomelingen melden aan de databank en de gezondheidscommissie binnen een periode van 2 maanden na constatering van de afwijking. De gegevens worden beschikbaar gemaakt in een databank t.b.v. het bestuur en de fokkers van de vereniging. Fokkers en bestuur hebben leesbevoegdheid in de databank. Slechts de databankbeheerders kunnen gegevens toevoegen en aanvullen. Databankbeheerders worden aangewezen door het bestuur. Fokkers wordt dringend geadviseerd de databank te raadplegen alvorens een dekking te laten plaatsvinden.

- Honden die lijden aan een of meer van de aandoeningen waarop verplicht moet worden getest, zijn uitgesloten van de fokkerij.
- Indien aan de hand van een inventarisatie van de nakomelingen uit één nest wordt vastgesteld dat er ernstige gebreken of ziektes voorkomen, dan wordt herhaling van de combinatie uitgesloten en volgende nesten van vader en/of moeder worden vervolgens nadrukkelijk geïnventariseerd.
- Uitgesloten zijn Petit Basset Griffon Vendéen combinaties met de volgende POAG kwalificaties: lijder x vrij, drager x drager, lijder x drager en lijder x lijder. Honden van welke kan worden aangetoond dat ze uit POAG vrije ouders geboren zijn, zijn vrijgesteld van de POAG DNA test. M.b.t. de combinatie lijders x vrij bij POAG, wordt de combinatie in uitzonderlijke gevallen toegestaan in overleg met de fokkersgroep. (komt van 4.2)
- Honden met HD/C mogen alleen met HD-A geteste honden worden gecombineerd. Honden met HD-D en HD-E zijn uitgesloten van de fokkerij
- Een hond die lijdt aan epilepsie is uitgesloten van de fokkerij.
- Een ouderdier dat in twee nesten één pup of meer met een ernstig gebrek of ziekte heeft gegeven wordt van de fokkerij uitgesloten.
- Broers en zusters uit een nest waarin zich primaire epilepsie, of een andere ernstige aandoening of gebrek heeft geopenbaard mogen alléén voor de fokkerij worden ingezet, als er 1 zieke hond is en verder geen aangedane honden in het nest voorkomen EN gewacht wordt totdat de honden 3 jaar oud zijn. Daarna zijn deze honden vrij om mee te fokken.
- Broers en zusters uit een nest waarin zich primaire epilepsie, of een andere ernstige aandoening of gebrek heeft geopenbaard mogen alléén voor de fokkerij worden ingezet, nadat er, op basis van argumenten, overeenstemming is bereikt binnen het fokkersoverleg, als gevolg waarvan het bestuur wordt geadviseerd. Het bestuur neemt de uiteindelijke beslissing m.b.t. toestemming.
- Een hond, die is getest en lijdt aan lensluxatie, cataract of andere ernstige oog-aandoening wordt uitgesloten van de fokkerij

**\*NB2:** In het fokreglement van de Basset Hound Club:

- Staat dat op grond van wetenschappelijk onderzoek Persistent Müllerian Duct Syndrom als erfelijke ziekte is vastgesteld. Reuen waarbij tekenen van PMDS zijn geconstateerd, zijn uitgesloten van de fokkerij.
- Is niet opgenomen dat er verplicht moet worden getest op de volgende afwijkingen, maar zijn honden met deze afwijkingen wel uitgesloten van de fokkerij: glas oog, entropion, glaucoom, epilepsie, chronische huidproblemen & radius curves syndroom (en bovenvoorbeet, ondervoorbeet en knikstaart).

**\*NB3:** In het fokreglement van de Nederlandse Club voor Dalmatische Honden:

- Staat dat op grond van wetenschappelijk onderzoek cochleaire doofheid en HD als erfelijke ziektes zijn vastgesteld.
- Is het verplicht te testen op cochleaire doofheid en HD, de andere aangevinkte tests worden echter wel genoemd in het fokreglement.
- Uitgesloten van de fokkerij zijn honden die aangeboren doof zijn en honden met HD-D & HD-E. Honden met HD-C mogen alleen gekruist worden met honden met HD-A of HD-B.

**\*NB4:** In het fokreglement van de Nederlandse Fauve de Bretagne Club:

- Worden de in oranje aangevinkte gezondheidstests wel genoemd, maar niet aangeraden of verplicht.

- Epilepsie onderzoek is verplicht via het computerbestand van de vereniging waarbij gekeken wordt naar het voorkomen van epilepsie bij de voorouders van de te koppelen honden. Honden die lijden aan epilepsie, zijn uitgesloten van de fokkerij.
- Een reu die in combinatie met 2 verschillende teven nakomelingen heeft gekregen waarbij ernstige gezondheidsproblemen zijn geconstateerd, is daarna uitgesloten van de fokkerij. Welke ernstige gezondheidsproblemen worden bedoeld, wordt niet beschreven in het fokreglement.

**\*NB5:** In het fokreglement van de Rhodesian Ridgeback Club Nederland:

- Wordt verwezen naar wetenschappelijk onderzoek als basis voor de verplichte gezondheidstests
- Zijn honden met de volgende aandoeningen uitgesloten van de fokkerij: HD-C, HD-D, HD-E, lijders van juveniele myoclonische epilepsie, honden die niet ED-vrij zijn, dermoid sinus (hier wordt niet op getest!) en honden met bewezen erfelijke ziekten en/of afwijkingen (deze zijn niet gespecificeerd in het fokreglement).
- Er is geen verplichte gedragstest, maar honden die lijden aan nervositeit, overmatig angstig en/of agressief gedrag, zijn wel uitgesloten van de fokkerij.

#### **Nederlandse Brakkenclub:**

- Hier vallen meerdere rassen onder. Er is daarom geen verenigingsfokreglement dat al deze rassen omvat. Op de site staat ook geen informatie ten aanzien van verplichte en/of aangeraden gezondheidstests.