

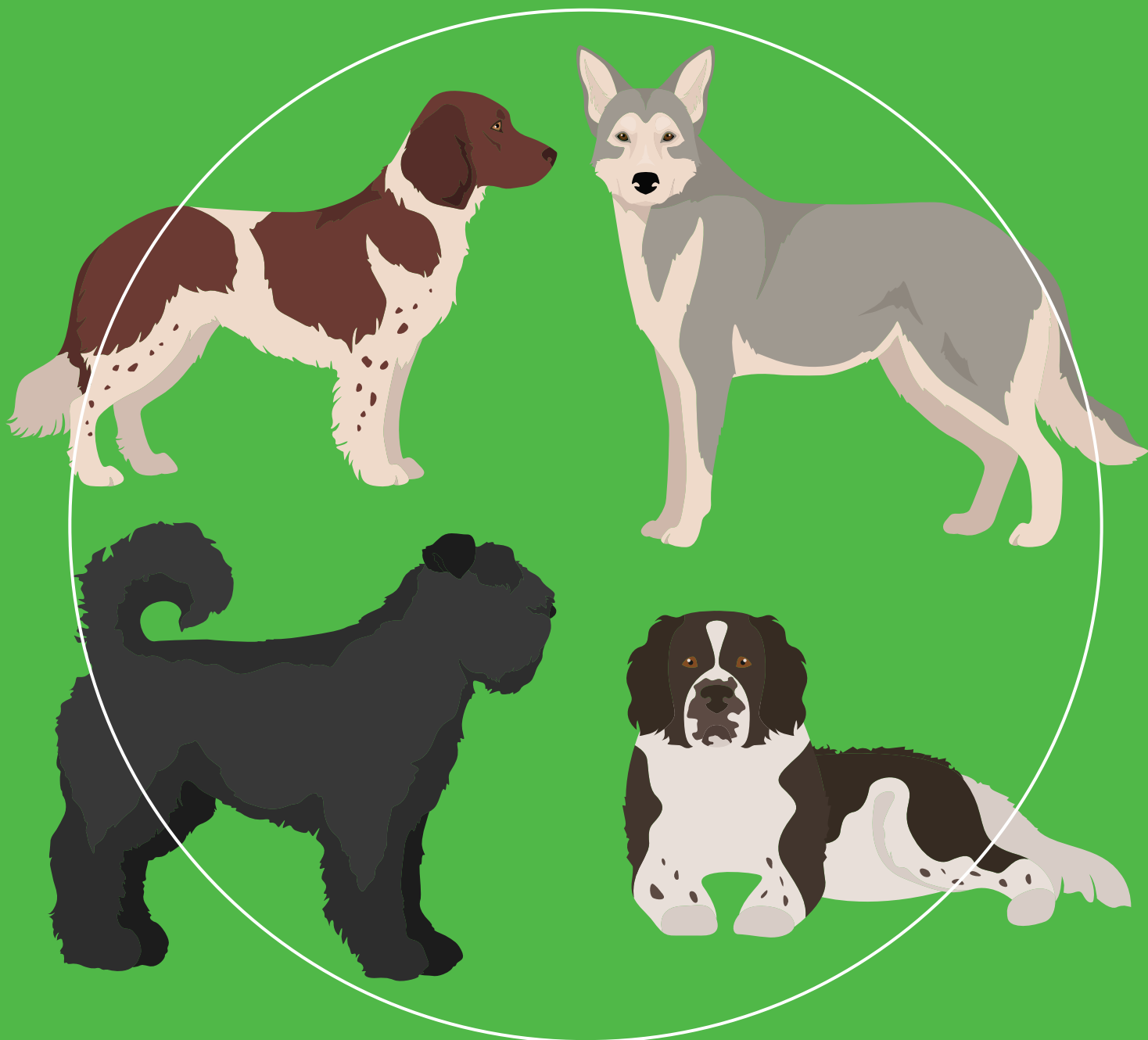
Fokken van gezonde rashonden

Jack J. Windig & Rita Hoving

rapport 403
juni 2024



WAGENINGEN
UNIVERSITY & RESEARCH



Wetenschapswinkel

Fokken van gezonde rashonden

Jack J. Windig & Rita Hoving

rapport 403
juni 2024

Colofon

| | |
|--------------------------|---|
| Titel | Fokken van gezonde rashonden |
| Trefwoorden | hond, populatie, fokbeleid, inteelt, verwantschap, aandoeningen, gezondheid, DNA-typering, outcross, fokwaardeschatting |
| Keywords | dog, populations, breeding strategy, inbreeding, relatedness, diseases, health, DNA genotyping, outcross, estimated breeding values |
| Opdrachtgever | Boe4; NVSW; AVLS |
| Projectuitvoering | Wageningen University & Research, Wageningen Livestock Research |
| Projectcoördinatie | Rita Hoving en Jack Windig |
| Financiële ondersteuning | Wageningen Wetenschapswinkel Centrum Genetische Bronnen Nederland |
| Begeleidingscommissie | Anton van den Berg, Vereniging Boe4; Marianne Eggink & Maria Schipper, AVLS; Peter van Eldik, NVSW en SZH; Ruud Wubbolts & Kerstin Ueckert, NVSW; Paul Mandigers, dierenarts en expertisecentrum genetica gezelschapsdieren; Laura Roest, Raad van Beheer - Houden van Honden; Lèneke Pfeiffer, Wetenschapswinkel WUR |

| | |
|--------------------|--|
| Fotoverantwoording | De foto's zijn aangeleverd door de rasverenigingen, de figuren zijn vervaardigd door de auteurs of de meewerkende studenten. |
| Vormgeving | Wageningen University & Research, Communication Services |
| Druk | RICOH, 's-Hertogenbosch |
| Bronvermelding | Verspreiding van het rapport en overname van gedeelten eruit worden aangemoedigd, mits voorzien van deugdelijke bronvermelding |
| DOI | https://doi.org/10.18174/659302 |

Wageningen, Wetenschapswinkel rapport 403

Fokken van gezonde rashonden

Rapportnummer 403

Dr. J.J. (Jack) Windig & ing. A.H. (Rita) Hoving-Bolink
Wageningen, juni 2024

Naam opdrachtgever

Alle drie de opdrachtgevers zijn rasverenigingen van hondenrassen en zijn aangesloten bij de Raad van Beheer op kynologisch gebied in Nederland. De Vereniging Boe4 verenigt liefhebbers van het ras Bouvier des Flandres (Boe4). De Nederlandse vereniging voor Stabij- en Wetterhounen (NVSW) verenigt liefhebbers en bevordert de fokkerij van de Stabij- en Wetterhoun. De Algemene Vereniging voor Liefhebbers van Saarlooswolfhonden (AVLS) heeft als belangrijkste doel de Saarlooswolfhond voor de toekomst te behouden.

Wageningen University & Research, Wageningen Livestock Research

Postbus 338
6700 AH Wageningen
www.wur.nl/livestock-research

De fokkerij en genomica-experts van Wageningen University & Research, Animal Breeding & Genomics gebruiken informatie over erfelijke eigenschappen van (landbouwhuis)dieren en vissen voor het ontwikkelen van optimale fokschema's voor dierlijke selectie. Het is een samenwerking van Wageningen Livestock Research en de leerstoelgroep van de universiteit. Ook wordt het Centrum voor Genetische Bronnen Nederland (CGN) vanuit hier geleid.

Wetenschapswinkel Wageningen University & Research

Postbus 9101
6700 HB Wageningen
(0317) 48 39 08
wetenschapswinkel@wur.nl

Maatschappelijke organisaties zoals verenigingen en belangengroepen, die niet over voldoende financiële middelen beschikken, kunnen met onderzoeksvragen terecht bij de Wageningen Wetenschapswinkel. Deze biedt ondersteuning bij de realisatie van onderzoeksprojecten. Aanvragen moeten aansluiten bij de werkgebieden van Wageningen University & Research: duurzame landbouw, voeding en gezondheid, een leefbare groene ruimte en maatschappelijke veranderingsprocessen.



Inhoud

| | |
|---|-----------|
| Voorwoord | 7 |
| Samenvatting Fokken van gezonde rashonden | 9 |
| Summary Breeding for health in pedigree dogs | 11 |
| 1 Inleiding | 13 |
| 1.1 Achtergrondinformatie over Boe4, NVSW en AVLS (opdrachtgevers) | 14 |
| 1.2 Aanleiding voor het verzoek | 14 |
| 1.3 Draagvlak voor onderzoek binnen én buiten de aanvragende organisatie | 15 |
| 1.4 Onderzoeksvragen | 15 |
| 1.5 Te verwachten impact van dit project | 16 |
| 2 Onderzoeksopzet | 17 |
| 3 Aanpak bij een groot aantal genetische aandoeningen | 19 |
| 3.1 Achtergrond | 19 |
| 3.2 Casestudy: oogproblemen bij de Bouvier | 20 |
| 3.3 Mogelijke aanpak en stappenplan | 22 |
| 4 Fokwaardeschatting voor gezondheid | 25 |
| 4.1 Achtergrond | 25 |
| 4.2 Casestudy: terugdringen heup- en elleboogdysplasie in het Verenigd Koninkrijk | 26 |
| 4.3 Perspectief voor fokkers en eigenaren | 27 |
| 4.4 Mogelijke aanpak en stappenplan | 28 |
| 5 Inteeltberekeningen met DNA | 29 |
| 5.1 Achtergrond | 29 |
| 5.1.1 Inteeltberekening met stamboom | 29 |
| 5.1.2 Inteeltberekening met DNA | 30 |
| 5.1.3 Vergelijking stamboom en DNA-berekeningen | 30 |
| 5.2 Casestudies: Stabijhoun en Saarlooswolfhond | 31 |
| 5.2.1 Vergelijking inteeltcoëfficiënten Stabij | 31 |
| 5.2.2 Vergelijking inteeltcoëfficiënten Saarlooswolfhond | 32 |
| 5.2.3 Conclusies vergelijking inteeltcoëfficiënten | 34 |

| | | |
|----------|--|-----------|
| 5.3 | Mogelijke aanpak en stappenplan | 34 |
| 6 | Outcross | 37 |
| 6.1 | Achtergrond | 37 |
| 6.2 | Casestudies: outcross in de praktijk | 38 |
| 6.2.1 | Outcross met variëteiten bij de Hollandse Herder | 38 |
| 6.2.2 | Outcross bij de Saarlooswolfhond | 39 |
| 6.2.3 | Outcross bij de Wetterhoun | 42 |
| 6.2.4 | Conclusie case studies | 42 |
| 6.2.5 | Wanneer is een outcross noodzakelijk? | 43 |
| 6.3 | Mogelijke aanpak en stappenplan | 43 |
| 7 | Aanbevelingen | 45 |
| 7.1 | Aanpak bij een groot aantal erfelijke aandoeningen | 45 |
| 7.2 | Fokwaardeschatting voor gezondheidskenmerken | 45 |
| 7.3 | Inteeltberekeningen met DNA | 46 |
| 7.4 | Outcross | 46 |
| 8 | Bijlagen | 47 |
| | Literatuur | 49 |

Voorwoord

Het doel van dit project is om meer inzicht te krijgen hoe rasverenigingen op een wetenschappelijk verantwoorde manier beleid kunnen voeren om de gezondheid te bevorderen van honden van leden. Daarnaast draagt dit project bij aan meer inzicht hoe fokkerij van gehouden populaties in het algemeen kan worden opgezet, waardoor zowel bij honden alsook andere diersoorten het optreden van erfelijke gebreken kan worden verminderd, met behoud van genetische diversiteit.

De Vereniging Boe4 is initiatiefnemer van dit project en is op zoek gegaan naar een wetenschappelijke onderbouwing voor gezondheidsmaatregelen zoals opgenomen in het verenigingsfokreglement en wil de uitkomsten van het project gebruiken voor verantwoorde aanpassingen van het verenigingsreglement en de foknormen voor het ras. De Nederlandse vereniging voor Stabij- en Wetterhounen en de Algemene Vereniging voor Liefhebbers van Saarlooswolfhonden hebben soortgelijke vragen en sloten aan bij het initiatief. Gezondheid van honden is een speerpunt binnen de drie rasverenigingen en hun besturen ondersteunden dan ook het initiatief.

De uitkomsten van dit onderzoek zijn voor alle hondenrasverenigingen van belang. Een goede gezondheid wordt breed gedragen in de rashondenwereld, maar de balans vinden tussen verschillende fokdoelen en het gelijktijdig beperken van inteelttoename is voor alle rasverenigingen een uitdaging. Dit rapport geeft daarbij handvatten en beantwoordt vier onderzoeksvragen.

De initiatiefnemers en begeleidingscommissie:

Anton van den Berg, Vereniging Boe4

Marianne Eggink & Maria Schipper, Algemene Vereniging voor Liefhebbers van Saarlooswolfhonden

Peter van Eldik, Nederlandse vereniging voor Stabij- en Wetterhounen en Stichting Zeldzame Huisdierrassen

Ruud Wubbolts & Kerstin Ueckert, Nederlandse vereniging voor Stabij- en Wetterhounen

Paul Mandigers, dierenarts en expertisecentrum genetica gezelschapsdieren

Laura Roest, Raad van Beheer - houden van Honden

Lèneke Pfeiffer, Wetenschapswinkel WUR

Dit is de link naar de webpagina van het project: <https://www.wur.nl/nl/project/fokken-van-gezonde-rashonden.htm>



Samenvatting Fokken van gezonde rashonden

Gezondheid van rashonden is een speerpunt binnen elke rasvereniging. Eigenaren van honden zijn zeer begaan met de gezondheid van hun hond. Naar aanleiding van vragen van een drietal rasverenigingen is dit wetenschapswinkelproject opgezet, om een handreiking te geven hoe gezondheidsproblemen bij rashonden aan te pakken, in het kader van recente wetenschappelijke ontwikkelingen. Naast gezondheidsonderzoeken is een goed genetisch beheer van rassen essentieel. Inteelt loopt te hoog op als er met een beperkt aantal verwante honden gefokt wordt en dit kan de gezondheid van de nakomelingen schaden. Daarnaast kan het, om gezondheidsredenen, uitsluiten van te veel honden van de fokkerij leiden tot het versmallen van de genetische diversiteit en het te hoog oplopen van de inteelt, waardoor weer nieuwe gezondheidsproblemen kunnen ontstaan. Een balans moet gevonden worden tussen het fokken op gezondheidskenmerken en genetisch beheer om de inteelttoename laag te houden, dit is verwoord in de vraag: **Hoe kan fokkerij voor gezonde honden het best worden vormgegeven?**

Rasverenigingen en maatschappelijke groepen hebben hetzelfde doel, namelijk een gezonde hond. In dit rapport zijn voor de volgende vragen op een rij gezet wat de mogelijkheden, voorwaarden en grenzen zijn:

- Hoe zet je een fokprogramma op als er veel verschillende genetische aandoeningen met een hoge frequentie binnen een ras bekend zijn?
- Kan er fokwaardeschatting worden opgezet voor gezondheidskenmerken en hoeveel zal dit bijdragen aan een betere gezondheid?
- Welke rol kunnen DNA-typeringen spelen in het terugdringen van inteelt en verwantschap om de gezondheid te bevorderen?
- Wanneer en hoe kan outcross worden opgezet en hoeveel zal dit bijdragen aan een betere gezondheid?

Alhoewel gezondheid bij rashonden centraal staat in de rashondenfokkerij is het aanpakken van gezondheidsproblemen niet eenvoudig. Deels omdat de problemen complex zijn, maar ook omdat de nodige kennis van de genetica vaak ontbreekt. Dit rapport maakt duidelijk dat er goede aanknopingspunten zijn om de gezondheid te verbeteren met fokkerij en dat er nog werk aan de winkel is. De effectiefste methode voor genetisch beheer is het gebruiken van 'mean kinship'-berekeningen. Hieronder volgen de specifieke aanbevelingen voor de vier gestelde vragen:

- Bij een groot aantal erfelijke aandoeningen is de aanpak te beginnen met het prioriteren van de aandoeningen. Dit kan door het monitoren van de ernst, frequentie aanvangsleeftijd, naast het ontrafelen van de erfelijke achtergrond. Dit vergt samenwerking tussen rasvereniging, populatiegenetici en veterinaire wetenschappers. Er kan gebruik worden gemaakt van de expertise in de veeteelt en Wageningen University & Research (WUR) voor het maken van een 'gewogen gezondheidsindex'.
- Fokwaardeschatting kan bijdragen aan het terugdringen van erfelijke aandoeningen, met name van aandoeningen met een polygene achtergrond zoals heupdysplasie. Het eerste wat hiervoor nodig is, is vergroting van het draagvlak binnen de verenigingen. De tweede aanbeveling is om te onderzoeken hoe aangesloten kan worden bij initiatieven in het buitenland.
- DNA-typeringen kunnen in theorie bijdragen aan het beter berekenen van inteelt en verwantschap en het beheren van inteelt. Echter, de inteeltbepalingen zoals nu worden gedaan door commerciële aanbieders zijn op individuele basis, terwijl een aanpak op populatieniveau nodig is. Ook hangen de resultaten sterk af van de gevolgde methode en zijn berekeningen van inteelt en verwantschap met verschillende methodes moeilijk met elkaar te vergelijken. Een centrale database waar alle resultaten per ras worden opgeslagen, wordt aanbevolen. Verder is onderzoek nodig naar de beste rekenmethode.
- Een outcross kan de situatie in rassen verbeteren, met name als de vruchtbaarheid is teruggelopen. Belangrijk is om van tevoren een duidelijk plan op te stellen met het doel. Een outcross kan geen vervanging zijn van andere maatregelen om de inteelt terug te dringen. Zodra een outcross stopt, kan de inteelt bij verder ongewijzigd beleid weer sterk oplopen. Dit betekent dat ofwel een outcross langdurig moet worden volgehouden, of gecombineerd moet worden met andere maatregelen om de inteelttoename terug te dringen. Bij lookalikes met onbekende afstamming kunnen DNA-typeringen worden gebruikt om te kijken hoe verwant deze dieren zijn.

En het belangrijkste: voorlichting is bij alle maatregelen van essentieel belang om draagvlak te krijgen.

Webpagina: <https://www.wur.nl/nl/project/fokken-van-gezonde-rashonden.htm>



Summary Breeding for health in pedigreed dogs

Health of dogs is key in each Dutch dog breeding association. Health of their dogs is of great concern for their owners. The "Science shop" of Wageningen University has set up this project in answer to questions from three breeding organisations, with the aim to provide knowledge on how to better breed for healthy dogs and use the latest insights from scientific developments. Next to dealing with health problems, genetic management to preserve genetic diversity and prevent high inbreeding rates is essential. A high inbreeding rate caused by using too few and too related dogs in breeding will harm the health of the dogs. Consequently, excluding too many dogs for health reasons will restrict the genetic pool and may cause a too high rate of inbreeding with subsequent health problems. A balance between breeding for health and restricting inbreeding must be found. This has led to the central question of this research: **How to set up breeding for healthy pedigreed dogs?** A healthy dog is the aim both of dog owners, breeding organisations and society in general. In this report 4 questions are treated:

- How to deal with a multitude of hereditary health problems in a breed?
- Can breeding value estimation help to reduce health problems in dogs and how to design it?
- What is the value of DNA genotyping for estimation of kinships and inbreeding and thereby improving the health of dogs?
- When and how to set up an outcross, and what does it contribute to the health of the dogs?

Tackling health problems is not easy, because the problems are complex and knowledge of genetics is often scarce. Although the task ahead is considerable, there are clear starting points. To manage inbreeding rates the use of mean kinships is most effective and recommended. Additional to that, this report provides specific recommendations on how to deal with the four subjects mentioned above:

- Dealing with a multitude of genetic diseases: Start with prioritising diseases to be bred against, based on their severity, frequency and date of onset. Monitoring them is essential, next to unravelling their genetic background. Cooperation between veterinarians, population geneticists and breeding organisations is needed. Use of the expertise in livestock breeding and of Wageningen University & Research (WUR) will help to develop a "weighted health index".
- Breeding value estimation will contribute to decrease the prevalence of genetic diseases, especially polygenic diseases such as hip-dysplasia. This should start with education to increase the acceptance in the breeding organisations. Next it is recommended to investigate the possibility to join forces with foreign initiatives such as developed in the UK.
- DNA genotyping theoretically improves estimating inbreeding and relatedness. However, inbreeding estimates provided by commercial companies are at an individual basis while a population approach is needed. Furthermore, results of genotype based inbreeding estimates depend on the marker set used and the method of calculation, both of which are not clear for commercial providers. A central database where all genotype results per breed are gathered is needed. More research on how best to estimate inbreeding and relatedness from genotype results is needed as well.
- Outcrossing can improve the genetic health of breeds, especially if fertility is strongly reduced. It is important to develop a plan with a clear goal. Outcrossing cannot replace other measures for reducing inbreeding rates. As soon as an outcross is finished former inbreeding rates will return. This implies that either outcrossing should be performed on a continuous base, or it must be combined with other measures. Genotyping can help to select dogs for breeding when look-a-likes are used for an outcross.

Most important, information and education in close collaboration with breed organisation is essential to organise support for each of the different measures to be taken.

<https://www.wur.nl/en/project/breeding-for-health-in-pedigreed-dogs.htm>.



1 Inleiding

Gezondheid is een van de belangrijkste aspecten in de hondenfokkerij. Eigenaren van honden zijn over het algemeen zeer begaan met de gezondheid van hun hond. Bij vrijwel alle rasverenigingen is gezondheid jaarlijks een van de belangrijkste onderwerpen op de ledenvergadering. Rasverenigingen van honden, aangesloten bij de Raad van Beheer op kynologisch gebied in Nederland (hierna: Raad van Beheer), moeten 'foknormen' opstellen (eerder normenmatrix genoemd). Dit zijn aanvullende regels voor de fokkerij van stamboomhonden die gelden per ras. Hierin wordt aangegeven op welke gezondheidskenmerken getest moet worden en welke honden zorgvuldig zijn gefokt, wat zichtbaar wordt gemaakt op de stamboom. Gezondheid van rashonden is niet alleen binnen de rasverenigingen een belangrijk onderwerp. Ook in de media en bij het algemene publiek is dit een terugkerend onderwerp (Metz, 2023).

De gezondheid van rashonden komt regelmatig negatief in het nieuws, met een belangrijke rol van diverse belangengroepen als Dier en Recht en de Dierenbescherming. In het extreemste geval klinkt zelfs de roep om afschaffing van de fokkerij van rashonden. Er zijn echter al veel maatregelen genomen, zoals verboden op vader-dochterparingen en andere paringen van nauw verwanten, dekbeperkingen om de inteelttoename te beperken en verboden om te fokken met honden met bepaalde (genetische) aandoeningen. Deze veranderingen worden echter niet vaak opgepakt door de media. De negatieve publiciteit zorgt wel voor een voortdurende aandacht en zoektocht naar zaken die verbeterd kunnen worden.

Rasverenigingen en maatschappelijke groepen hebben veelal hetzelfde doel, namelijk een gezonde hond. Daarom is het van belang om goed op een rij te zetten wat de mogelijkheden, voorwaarden en grenzen zijn om de gezondheid van rashonden te verbeteren. Behalve gezondheidsonderzoeken is een goed beheer van rassen op het gebied van genetische diversiteit van belang om de inteelt in het ras binnen de perken te houden. Inteelt loopt te hoog op als er met een beperkt aantal honden gefokt wordt, wat de gezondheid van de totale populatie kan schaden. Te veel honden uitsluiten van de fokkerij op basis van het verenigingsfokreglement kan dus leiden tot een te nauwe basis en te hoog oplopen van de inteelt. Een balans moet gevonden worden tussen het fokken op gezondheids- en andere kenmerken en genetisch beheer om de inteelttoename laag te houden (Oldenbroek en Windig, 2012).

Er zijn veel ontwikkelingen op het gebied van het beheren van gezondheid van rashonden. Er is veel veterinaire onderzoek naar specifieke aandoeningen in verschillende rassen, waardoor aandoeningen beter beschreven en getypeerd kunnen worden. Ook zijn er DNA-tests ontwikkeld waarmee dragers kunnen worden opgespoord en eventueel kunnen worden uitgesloten van de fokkerij. Daarnaast zijn er commerciële aanbieders via welke hondeneigenaren met DNA-bepaling uitslagen krijgen van mogelijk dragerschap op erfelijke aandoeningen en een schatting van de inteeltcoëfficiënt. In het Verenigd Koninkrijk en in Zweden zijn databases opgezet waar hondeneigenaren de genetische aanleg (fokwaarde) voor heup- en elleboogdysplasie kunnen opzoeken en daar rekening mee kunnen houden bij fokbeslissingen. Ten slotte zijn er diverse voorbeelden van outcross-projecten of het gebruik van honden in de fokkerij zonder officiële stamboom (lookalikes), om de inteelt terug te dringen en de fokpopulatie te vergroten.

Voor rasverenigingen is het moeilijk om alle ontwikkelingen op waarde te schatten en in te bouwen in hun fokbeleid. De met DNA geschatte inteeltcoëfficiënten kunnen afwijken van op stamboom gebaseerde coëfficiënten, en onduidelijk is welke waarde er aan welke coëfficiënt moet worden gehecht. Het aantal aandoeningen in het ras kan zo hoog zijn, dat het moeilijk is om goede fokkandidaten te vinden en onduidelijk is welk voordeel het opzetten van een outcross oplevert, terwijl de weerstand daartegen aanzienlijk kan zijn. Naar aanleiding van vragen van een drietal rasverenigingen is dit wetenschapswinkelproject opgezet, om een handreiking te geven hoe gezondheidsproblemen bij rashonden aan te pakken, rekening houdend met nieuwe wetenschappelijke mogelijkheden.

1.1 Achtergrondinformatie over Boe4, NVSW en AVLS (opdrachtgevers)

Alle drie de opdrachtgevers zijn rasverenigingen van hondenrassen en zijn aangesloten bij de Raad van Beheer.

De Vereniging Boe4 (Boe4) verenigt liefhebbers van het ras Bouvier des Flandres (kortweg Bouvier) sinds 2005. Eind 2022 telt de vereniging ruim 175 leden. De vereniging biedt veel activiteiten voor eigenaren van Bouviers, brengt een verenigingsblad uit met onder andere veterinaire artikelen, columns en foto's van en door leden. Boe4 heeft een gezondheidsregistratie opgestart en registreert veelvoorkomende problemen binnen het ras en doodsoorzaken en beheert een gezondheidsdatabase (online toegankelijk) van de Bouvier. Het verenigingsfokreglement is afgestemd op gezondheidsproblemen gemeld in verschillende bronnen. De vereniging is daarnaast ambassadeur van het Nederlands kankerfonds voor Dieren.

De Nederlandse vereniging voor Stabij- en Wetterhounen (NVSW) verenigt liefhebbers en bevordert de fokkerij van de Stabij- en Wetterhoun sinds 1947, opgericht toen beide rassen bijna uitgestorven waren. De NVSW spant zich in voor het waarborgen en zo mogelijk verbeteren van de kwaliteit en gezondheid van beide rassen en heeft voor zowel de Stabijhoun als de Wetterhoun een fokreglement en een Fok Advies Commissie (FAC). De beide FAC's hebben overzicht over de twee populaties en houden strak de vinger aan de pols waar het gezondheidszaken betreft. Daarnaast heeft de NVSW een geautomatiseerde database, waarin alle gegevens van alle bekende Stabij- en Wetterhounen zijn opgenomen, van pups die nu geboren worden tot aan de founders van beide rassen. Voor de Wetterhoun is in 2014 een outcross-project gestart en deze is nog steeds van toepassing. Het aantal leden bedraagt 3.926.

De Algemene Vereniging voor Liefhebbers van Saarlooswolfhonden (AVLS) telt eind 2022 306 leden. Het belangrijkste doel van de AVLS is de Saarlooswolfhond voor de toekomst te behouden, zodat latere generaties kunnen genieten van het ras. De Saarlooswolfhond maakt deel uit van het Nederlands cultureel erfgoed en dient daarom beschermd en in stand gehouden te worden. De AVLS heeft geleerd dat honden niet decennialang én gezond én raszuiver kunnen worden gefokt. De AVLS stelt gezondheid van de dieren altijd op de eerste plaats en pas daarna rastype. Outcross is daarom een belangrijk onderdeel van de fokkerij in de AVLS. De gezondheid van de Saarlooswolfhonden in binnen- en buitenland wordt door de vereniging gemonitord en geregistreerd in een database die teruggaat tot de stamouders. De AVLS ondersteunt fokkers door middel van voorlichting, het geven van fokkerscursussen en webinars. De vereniging maakt gebruik van de DNA-databank Embark.

1.2 Aanleiding voor het verzoek

De Vereniging Boe4 is op zoek naar een wetenschappelijke onderbouwing voor gezondheidsmaatregelen in het verenigingsfokreglement. Aanleiding is de normenmatrix (nu foknormen). Door het fokken van honden die erfelijke aandoeningen met zich meedragen te beperken, bij de Bouvier met name oogaandoeningen, kan de frequentie van deze aandoeningen in het ras worden verminderd. Deze regels worden vervolgens opgenomen in het Verenigingsfokreglement. Bij de Bouvier komen erfelijke oogaandoeningen vaak voor. Zorg is dat alle dieren uitsluiten met (aanleg voor) oogaandoeningen een te strenge selectie is en de inteelt te hoog zal doen oplopen. Complicerende factor is dat vaak pas op latere leeftijd aandoeningen tot uiting komen. Een andere vraag is of een outcross (= dieren van buiten het stamboek inkruisen) de (enige?) oplossing kan zijn. Verder is er nog de zorg dat te veel regels veel fokkers kunnen doen besluiten om buiten het stamboek te gaan fokken, waardoor de populatie nog kleiner wordt en de inteelt vervolgens juist oploopt.

De Nederlandse vereniging voor Stabij- en Wetterhounen heeft soortgelijke vragen als Boe4. Bij de Stabijhoun is er een verhoogde kans op erfelijke aandoeningen als Von Willebrands Disease, epilepsie en daarnaast heup- en elleboogdysplasie. Voor die laatste drie polygene erfelijke aandoeningen is de vraag of het opzetten van een fokwaardeschatting nuttig is, en ook hier de vraag hoe de inteelttoename dan het best

beperkt kan worden, of dat een outcross de aangewezen weg is. Vanuit de FAC van de Wetterhoun zijn er vragen over de effecten van het outcross-traject, dat sinds 2014 actief is. Hoeveel diversiteit heeft dit opgeleverd en zijn de effecten hiervan bijvoorbeeld ook terug te zien in de vruchtbaarheid?

Bij de Algemene Vereniging voor Liefhebbers van Saarlooswolfhonden is reeds een outcross gestart. De eerste resultaten zijn wel positief, maar er is discussie of de verbetering wel snel genoeg gaat. De vraag is met name of druppelsgewijs inkruisen gevolgd door een terugkruising niet een te gering effect heeft. Daarnaast is DNA verzameld en getypeerd voor een groot aantal honden. Er zijn vragen over hoe de DNA-resultaten het best kunnen worden ingezet voor de fokkerij en of deze informatie ook kan helpen bij het selecteren van het in te kruisen ras voor een outcross.

Naast deze drie rasverenigingen is er voor elk van de drie rassen nog een andere rasvereniging die de belangen van dat ras behartigt. Dit komt in de rashondenwereld vaker voor, en vaak is dit een gevolg van een verschil in visie hoe en in welke mate gezondheidsproblemen dienen te worden aangepakt. Dit benadrukt aan de ene kant het grote belang dat aan gezondheid wordt gehecht door verschillende rasverenigingen en aan de andere kant hoe belangrijk het is dat er heldere richtlijnen zijn voor het aanpakken van gezondheidsproblemen bij rashonden.

1.3 Draagvlak voor onderzoek binnen én buiten de aanvragende organisatie

Gezondheid van honden is het speerpunt binnen de drie rasverenigingen en hun besturen hebben dan ook het initiatief genomen tot dit onderzoek. Uitkomsten van dit onderzoek zullen echter ook voor andere rasverenigingen van belang zijn. Een goede gezondheid wordt breed gedragen in de rashondenwereld, maar de balans vinden tussen de verschillende fokdoelen en het gelijktijdig beperken van inteelt is voor alle verenigingen een uitdaging. De problematiek rond inteelt en erfelijke gebreken speelt niet alleen bij rashonden, maar bij alle kleine gehouden populaties, zoals zeldzame oude Nederlandse rassen en bij dierentuinpulaties. Een goed overzicht van hoe om te gaan met erfelijke gebreken inclusief de mogelijkheden van DNA-onderzoek is ook buiten de hondenwereld van belang.

1.4 Onderzoeksvragen

Hoe kan fokkerij voor gezonde honden het best worden vormgegeven?

- Specifiek voor de Bouvier des Flandres, Wetterhoun, Stabijhoun en Saarlooswolfhond:
 - Welke gezondheidsproblemen spelen er en met welke frequentie?
 - Wat is de populatiegrootte en -structuur? Wat is het huidige niveau van inteelt en de inteelttoename per generatie?
 - Wat is de te verwachten inteelttoename bij gelijkblijvend beleid, bij focus op genetisch management (= inteeltbeperkende maatregelen) en bij focus op gezondheidskenmerken?
 - Hoe kunnen specifieke maatregelen zoals DNA-typeringen, outcross, fokken op levensduur en fokwaardeschatting bijdragen aan de oplossing van gezondheidsproblemen?
 - Wat is het effect geweest van outcross-projecten tot nu toe?

Deze onderzoeksvragen zijn aangepakt in verschillende studentenprojecten en komen op hoofdlijnen aan bod in dit rapport. Details kunnen worden gevonden in de diverse thesisverslagen (Berkelaar et al., 2023; Kuijpers, 2023; Boering, 2023; Minnesma, 2024; Van Dijk, 2024). Dit rapport richt zich op de rashondenfokkerij in het algemeen met als onderzoeksvragen:

- Welke lessen kunnen er worden getrokken voor fokkerij van rashonden?
 - Hoe moet fokbeleid worden opgezet als er een meerdere genetische aandoeningen binnen het ras bekend zijn?
 - Kan een fokwaardeschatting worden opgezet? Hoeveel kan dit bijdragen aan een betere gezondheid?
 - Welke rol kunnen DNA-typeringen spelen bij het selecteren van dieren voor de fokkerij en het verminderen van inteelt en verwantschap?
 - Wanneer en hoe kan outcross worden opgezet? Hoe kan dit bijdragen aan een betere gezondheid?

1.5 Te verwachten impact van dit project

Met behulp van het advies kunnen de direct betrokken rasverenigingen beleid opzetten om op wetenschappelijk verantwoorde manier de gezondheid te verbeteren van honden van aangesloten leden. Deze informatie kan gebruikt worden voor het invullen van de normenmatrix in het fokreglement. Ook kan DNA-onderzoek gericht – of juist niet – worden ingezet, zodat investeringen hierin het maximale rendement zullen opleveren.

Daarnaast draagt het project bij aan meer inzicht hoe fokkerij van gehouden populaties in het algemeen kan worden opgezet, waardoor zowel binnen als buiten de hondenfokkerij het optreden van erfelijke gebreken kan worden verminderd.

2 Onderzoeksopzet

De onderzoeksvragen zijn in eerste instantie aangepakt met studentenonderwerpen. Een ACT (Academic Consultancy Training) studentengroep heeft verschillende onderzoeksvragen onderzocht en de resultaten in een uitgebreid rapport beschreven (Berkelaar et al., 2023). Naast een algemene beschrijving van de vier hondensrassen zijn begrippen uit de genetica en mogelijke methoden en maatregelen om tot gezondere rashonden te komen, beschreven. Met behulp van een online-enquête zijn het perspectief en de meningen van hondeneigenaren en fokkers onderzocht. Ten slotte zijn ethische overwegingen voor het fokken van rashonden en het aanpakken van gezondheidsproblemen op een rijtje gezet.

Specifieke vragen van de individuele rasverenigingen zijn in individuele studentenonderwerpen onderzocht, voor respectievelijk de Bouvier (Kuijpers, 2023), de Wetterhoun (Boering, 2023), de Saarlooswolfhond (Van Dijk, 2024) en de Schapendoes (Minnesma, 2024). Daarnaast is gebruikgemaakt van eerdere onderzoeken, vooral BSc- en MSc-thesisonderzoek door studenten bij de onderzoeksgroep fokkerij en genetica (ABG) van WUR, bijvoorbeeld van de Stabijhoun (Schipper (2019) en Van der Schaaf (2020)).

In dit rapport worden de resultaten samengebracht en besproken per onderwerp:

- 1) omgaan met meerdere genetische aandoeningen,
- 2) fokwaardeschatting (schatting van de genetische aanleg voor gezondheid),
- 3) gebruik en interpretatie van DNA-informatie en
- 4) outcross.

Voor elk van de onderwerpen is een aanzet gemaakt voor een stappenplan dat verenigingen kunnen volgen om tot een beter beleid te komen met betrekking tot de gezondheid van hun rashonden.



3 Aanpak bij een groot aantal genetische aandoeningen

3.1 Achtergrond

Genetische aandoeningen komen vaak voor bij rashonden. Er zijn twee belangrijke oorzaken. De eerste is dat in veel rassen de inteelt te snel en te hoog is opgelopen, vaak als gevolg van eenzijdig gebruik van enkele populaire reuen. Inteelt is het resultaat van het paren van dieren met dezelfde voorouders. Dit leidt tot verlies van variatie en een toename van homozygotie (= beide allelen in een gen zijn identiek). Hierdoor kunnen genetische aandoeningen tot expressie komen: enerzijds zijn dit recessieve erfelijke gebreken (monogeen) en anderzijds kunnen meer complexe vormen van genetische aandoeningen voorkomen, zoals een verminderde vruchtbaarheid of minder lange levensduur. Dit laatste komt door het gezamenlijke effect van vele recessieve allelen met een kleine bijdrage (polygeen).

Binnen een ras loopt de inteelt sneller op als er minder dieren worden gebruikt in de fokkerij. Als daarnaast met sommige dieren veel meer gefokt wordt dan met andere, bijvoorbeeld als een kampioensreu veel wordt ingezet, loopt de inteelt nog harder op. Behalve meer inteelt leidt dit ook tot een verlies aan genetische diversiteit. Door toeval zullen bepaalde allelen een lage frequentie krijgen of helemaal verdwijnen en andere allelen een hoge frequentie of als enige overblijven. Dit wordt genetische drift genoemd. Inteelttoename en genetische drift zijn onlosmakelijk aan elkaar verbonden.

Een te snelle inteelttoename leidt tot een opeenstapeling van erfelijke gebreken, waardoor de gezondheid en uiteindelijk het voortbestaan van een ras onder druk komt te staan. Bij een inteelttoename (ΔF) boven de 1% per generatie kan een ras worden beschouwd als met uitsterven bedreigd; aanbevolen is om de ΔF onder de 0,5% te houden en beter nog onder de 0,25% (Figuur 1), uitgebreide informatie is te vinden in de infographics over inteelt op www.fokkenmetverstand.nl. Bij overlappende generaties, zoals bij honden, wordt eerst de inteelttoename per jaar berekend en die wordt vermenigvuldigd met de gemiddelde leeftijd van de ouders om de inteelttoename per generatie te krijgen.



Figuur 1 Inteelttoename en risicostatus rassen. Uit CGN Infographic 3: Omgaan met inteelt en verwantschap in een ras www.fokkenmetverstand.nl.

De tweede oorzaak van veel genetische aandoeningen is een te grote en eenzijdige nadruk in het fokbeleid op specifieke, vaak uiterlijke kenmerken van het ras. De bekendste voorbeelden zijn te korte snuiten (brachycephalie) in verschillende rassen (Engelse bulldog, Franse bulldog, Mopshond), wat kan leiden tot ademhalingsproblemen. Andere voorbeelden zijn te kleine schedels in bijvoorbeeld de Cavalier King Charles Spaniel (Wijnrocx et al., 2017) en een te grote lichaamsgrootte bij rassen als de Ierse Wolfhond en Newfoundland, leidend tot een korte levensduur. Heup- en elleboogdysplasie zijn ook aandoeningen met een erfelijke component die veelvuldig bij verschillende rassen voorkomen. Dit zijn dus geen erfelijke gebreken als resultaat van te hoge inteelt, maar genetische aandoeningen gerelateerd aan de specifieke bouw of groeisnelheid van de hond.

Genetische aandoeningen kunnen monogeen of polygeen zijn. In het eerste geval ligt de oorzaak op één gen, in het tweede zijn er meerdere genen bij betrokken. Het onderscheid is belangrijk, omdat de aanpak om van de aandoeningen af te komen, verschilt. Bij monogene aandoeningen kan een onderscheid worden gemaakt tussen dragers en vrije dieren en kan bijvoorbeeld een DNA-test ontwikkeld worden om dragers op te sporen, zodat bijvoorbeeld paringen tussen dragers kunnen worden uitgesloten. Bij polygene aandoeningen zijn zeer veel genen betrokken waarvan de meeste zo'n klein effect hebben dat identificatie en opsporing vrijwel onmogelijk zijn. Wel is het mogelijk om de genetische aanleg van dieren te schatten (zie fokwaardeschatting, hoofdstuk 4) en dieren met een grote kans op vererving uit te sluiten van de fokkerij. Bij een veelvoud aan aandoeningen binnen een ras kunnen echter niet alle dragers of dieren met een grote kans op vererving worden uitgesloten. Hierdoor kunnen er te weinig dieren voor de fokkerij overblijven en bestaat het risico dat de inteelt nog hoger oploopt met nog meer problemen tot gevolg.

3.2 Casestudy: oogproblemen bij de Bouvier

De Bouvier des Flandres (kortweg Bouvier) is een van oorsprong Belgisch ras. In de jaren negentig van de vorige eeuw was het ras zeer populair en werden er jaarlijks rond de 3.000 pups geboren en geregistreerd in Nederland. Die aantallen zijn gezakt en sinds 2010 schommelt het aantal pups per jaar rond de 400. Verschillende genetische aandoeningen, met name oogaandoeningen, komen voor in het ras (Tabel 1).

Tabel 1 Genetische aandoeningen vastgesteld bij de Bouvier.

| Aandoening | Leeftijd | % positieve testen | Mogelijke wijze van overerving |
|--------------------|------------------------------------|--|------------------------------------|
| HD | Variabel | Nu laag | Polygeen |
| ED | Variabel | Nu laag | Polygeen |
| PPM | >6 weken | 17,1% | Recessief, dominant of polygeen? |
| PHTVL/ PHPV | Onbekend | 10,6% | Autosomaal incompleet dominant |
| Erfelijke cataract | Weken tot maanden | Aangeboren: 9,5% Niet-aangeboren: 27,6% | Autosomaal recessief/dominant? |
| RD | 2-3 maanden | 8,2% | Autosomaal recessief (sex-linked?) |
| Distichiasis | 0,3-9 jaar | 11,6% | Autosomaal dominant? |
| Corneal dystrophy | Variabel | 9,5% | Sex linked recessief? |
| PRA | Vroeg: 2-6 weken Laat: 2-5 jaar | 0% | Autosomaal recessief |
| Entropion | 4-7 maanden | 4,8% | Polygeen? |
| Microphthalmia | Onbepaald | - | Autosomaal recessief |
| Primair Glaucoom | ± 7 jaar | 78,4% niet vrij ICAA | Polygeen(?) |

Bron: Kuijpers (2023).

Hoe vaak honden positief testen op de aandoeningen verschilt, maar is vrij hoog voor erfelijke, niet-aangeboren cataract (27,6%) en hoog voor primair glaucoom. Voor deze laatste worden de ogen onderzocht op ICAA (Iridio-Corneal Angle Abnormality), een voorspellende factor van glaucoom. Bijna 80% van de testen geven aan dat de onderzochte honden niet vrij zijn van ICAA, maar niet alle honden met ICAA

ontwikkelen ook glaucoom en indien wel, dan vrij laat in het leven. Deze cijfers zijn gebaseerd op geregistreerde testen, maar aangetekend moet worden dat niet duidelijk is of de geteste honden een goede dwarsdoorsnede zijn van alle honden in het ras, en er kunnen ook honden vaker getest zijn. De werkelijke prevalentie kan dus lager liggen dan de hier genoemde percentages. Desalniettemin is duidelijk dat het percentage hoog is en dat fokkerij tegen de aandoeningen gewenst is.

Wat verder opvalt, is dat voor veel van de aandoeningen niet duidelijk is wat of hoe de overerving precies is. Er zijn regelmatig aanwijzingen dat er een erfelijke factor in het spel is, maar onduidelijk is hoe belangrijk die is en of de overerving dan polygeen of monogeen is (en in dat laatste geval recessief of dominant) en of er een verschil is tussen mannelijke en vrouwelijke dieren. Het is belangrijk om dit wel te weten, want de overerving bepaalt wat het effect is van selectie tegen de aandoening. Bovendien bepaalt de manier van overerven hoe selectie daartegen opgezet moet worden om het beste resultaat te krijgen.

De inteelttoename is in de jaren negentig boven de 1% per generatie geweest en over de laatste 10 jaar op 0,45% geschat. Dit is echter waarschijnlijk een onderschatting, omdat met name bij importhonden de afstammingsinformatie verder terug dan de grootouders veelal ontbreekt. Doordat overgrootouders niet bekend zijn, kunnen gemeenschappelijke voorouders niet meegenomen worden in de berekeningen van inteelttoename. In ieder geval is duidelijk dat de inteelttoename te hoog is geweest en dat beleid om de inteelttoename te beperken de komende periode nog steeds zeer belangrijk is. Door middel van computersimulaties is bepaald wat de verwachte inteelttoename zal zijn bij verschillend beleid (Tabel 2). Op basis van de huidige aantallen, maar zonder de huidige of aanvullende maatregelen, loopt de verwachte inteelt met meer dan 1,3% te snel op. Wanneer de huidige beperkingen meegenomen worden, loopt de inteelt met 0,83% nog steeds te snel op. Wanneer aanvullende maatregelen worden geïmplementeerd, zakt de verwachte inteelttoename onder de 0,5%. Een belangrijke voorwaarde is dat er niet te veel dieren worden uitgesloten van de fokkerij; wanneer de populatie met 25% wordt gereduceerd, loopt de inteelt weer met meer dan 1% per generatie op. Er is dus weinig ruimte om dieren uit te sluiten.

Tabel 2 Verwachte inteelttoename per generatie in de Bouvier, geschat met behulp van computersimulaties (programma Pointer) bij verschillende maatregelen binnen het fokbeleid. In de laatste twee kolommen geschatte inteelttoename als de populatie blijvend verkleind wordt door uitsluiten van dieren en met handhaven van het huidige beleid.

| Beleid | Inteelttoename per generatie | Reductie populatieomvang | Inteelttoename bij kleinere populatie en huidig beleid |
|--|------------------------------|--------------------------|--|
| Geen | 1,34% | 0% | 0,83% |
| 1. Huidig beleid | 0,83% | 25% | 1,11% |
| 2. 1 + minimaliseren verwantschap ouders | 0,58% | 50% | 1,67% |
| 3. 1 + hoge mean kinship uitsluiten | 0,56% | 75% | 2,99% |
| 4. 1 + 2 + 3 | 0,45% | 85% | 4,45% |
| | | 90% | 5,45% |

Het aanpakken van de verschillende genetische aandoeningen die binnen het ras voorkomen, zal stapsgewijs moeten gebeuren. Aandoeningen met een hoge prevalentie en grote impact op de gezondheid dienen het eerst aangepakt te worden. Erfelijke, niet-aangeboren cataract komt daarmee als eerste in aanmerking vanwege het hoge percentage positieve testen (27,6%) en omdat het een ernstige aandoening is die vrij vroeg in het leven tot blindheid kan leiden. Wel moet worden aangetekend dat de genetische achtergrond onduidelijk is, zodat het moeilijk te voorspellen is wat het effect is van het uitsluiten van honden op de prevalentie van de aandoeningen. Primair glaucoom ontwikkelt zich veel later in het leven en welk percentage honden met ICAA uiteindelijk glaucoom in ernstige mate krijgt, is niet duidelijk, net zomin als de erfelijke achtergrond daarvan.

3.3 Mogelijke aanpak en stappenplan

Om de frequentie van erfelijke aandoeningen te verminderen, moeten zowel de aandoeningen zelf als de oorzaken (bijvoorbeeld een onverantwoord hoge inteelttoename of fokken op kenmerken met een negatieve invloed op de gezondheid) worden aangepakt. Gebeurt dit laatste niet, dan zullen de erfelijke gebreken niet verdwijnen en kunnen er nieuwe optreden. Om (nieuwe) inteeltproblemen te voorkomen, moet inteeltbeleid per ras worden opgezet en bijvoorbeeld maatregelen als een dekbeperking of gebruik van mean kinship worden ingesteld (zie infographic 3 Omgaan met inteelt en verwantschap in een ras). Om aandoeningen gerelateerd aan de rasstandaard aan te pakken, moet gezondheid in de rasstandaard worden opgenomen en moet overdreven nadruk op bepaalde raskenmerken uit de rasstandaard worden gehaald. Het aanpakken van de oorzaken is essentieel, maar daarnaast moeten de bestaande gebreken en aandoeningen verminderd worden. Bij de Bouvier lijken de bestaande oogproblemen niet zozeer het gevolg van een overdreven nadruk op bepaalde kenmerken of een te hoge inteelttoename (hoewel die laatste wel vrij hoog lijkt).

De aanpak van de bestaande aandoeningen zelf hangt af van de genetische achtergrond. Een monogene aandoening waarvoor een DNA-test beschikbaar is, kan anders worden aangepakt dan een polygene aandoening. Ook moet er rekening worden gehouden met de mogelijke inteelttoename. Voor één monogene aandoening die weinig voorkomt (lage frequentie), kan het wat betreft de inteelt waarschijnlijk weinig kwaad om alle lijders en dragers uit te sluiten van de fokkerij. In het geval van meerdere aandoeningen met een hoge frequentie is het risico te groot dat te veel honden worden uitgesloten, waardoor de inteelt veel te hoog kan oplopen en er weer nieuwe gebreken tevoorschijn komen. In dat geval zal er een prioriteitenlijst moeten worden vastgesteld, waarbij de ernst van de aandoening, de leeftijd waarop deze zich openbaart en de frequentie in de populatie meegewogen moeten worden. Er zijn verschillende methoden ontworpen om aandoeningen te rangschikken op grond van de ernst (Collins et al., 2011; Summers et al., 2019).

Als de prioriteitenlijst is opgesteld, moet beslist worden welke honden nog in aanmerking komen voor de fokkerij. Hiervoor moeten de honden gewogen worden aan de hand van de gebreken waaraan ze lijden of die ze met zich meedragen. Hiervoor kan een index worden gebruikt, in formule:

Gezondheidsindex = \sum (prioriteit * ernst gebrek).

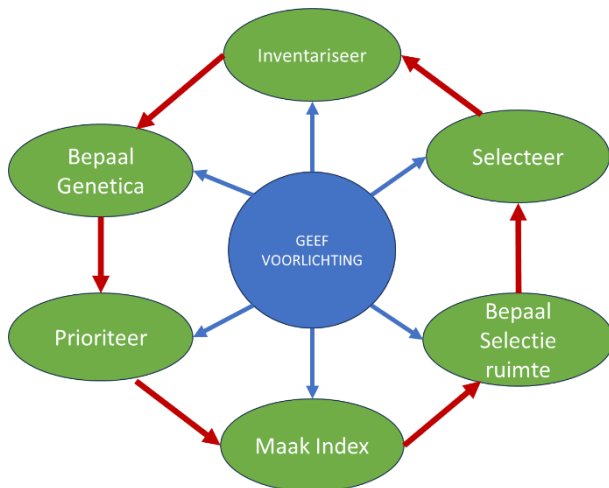
Een fictief voorbeeld is:

$$GI = 0,5 * ED + 0,25 * PRA + 0,2 * G + 0,05 * ICAA,$$

waarbij GI staat voor gezondheidsindex, ED voor Elleboogdysplasie, PRA voor Progressieve Retina Atrofie, G voor Glaucoom en ICAA voor Iridio-Corneal Angle Abnormality, een voorspeller van glaucoom. De vermenigvuldigingsfactoren zijn op basis van de prioriteitenlijst vastgesteld; in het fictieve voorbeeld is daar dan uitgekomen dat het gewicht voor ED het dubbele moet zijn van het gewicht voor PRA. Belangrijk is verder dat de verschillende gebreken op eenzelfde schaal worden weergegeven, bijvoorbeeld van 0 tot 1. In het fictieve voorbeeld betekent dat voor ED dat de veterinaire klassen A (vrij) tot en met E (zwaar) worden gecodeerd als respectievelijk 0, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8 en 1,0 en bij PRA is een dier vrij als 0, drager als 0,5 en lijder als 1. In dit voorbeeld wordt dus ook tegen dragers van PRA gefokt. Dit kan bij een hoge frequentie belangrijk zijn, omdat dan het vinden van een partner vrij van PRA voor dragers van PRA erg moeilijk kan zijn. Bij een lage frequentie kan ervoor worden gekozen om het gewicht voor PRA verder te verlagen. Om te beslissen met welke dieren gefokt mag worden, kan vervolgens een drempelwaarde worden ingesteld, waarboven niet mee gefokt mag worden. Deze index wordt samengesteld aan de hand van de ernst van de gebreken van de hond zelf. Voor een effectieve fokkerij is het nog beter om de genetische achtergrond mee te nemen, waarvoor fokwaardeschatting nodig is (zie hoofdstuk 4).

Er is nog een lange weg te gaan om in de hondenfokkerij een gezondheidsindex op te kunnen stellen, maar elementen kunnen stap voor stap worden aangepakt en zijn elk op zich (bijvoorbeeld prioriteren en de genetische achtergrond ontrafelen) al waardevol.

Een stappenplan kan er schematisch als volgt uitzien:



Figuur 2 Schematisch stappenplan voor aanpakken groot aantal genetische aandoeningen.

Toelichting op de stappen:

1. **Inventariseer** alle bekende aandoeningen in het ras, met daarbij:
 - a. Ernst.
 - b. Frequentie.
 - c. Leeftijd bij eerste klachten.
2. **Bepaal genetische** achtergrond: monogeen of polygeen; recessief, dominant, overdominant etc. voor monogene aandoeningen, erfelijkheidsgraad voor polygene aandoeningen, gelinked aan sekse voor alle aandoeningen, (genetische) correlatie met andere kenmerken.
3. **Prioriteer** aandoeningen.
4. **Maak Gezondheidsindex** ($= \sum(\text{prioriteit} * \text{ernst gebrek})$). Eventueel kunnen ook andere kenmerken (bijv. slecht gedrag) worden opgenomen in de index.
5. **Bepaal selectieruimte**: bepaal huidige populatiestructuur, inteelt en verwantschappen en effect van selectie op genetische diversiteit.
6. **Selecteer**:
 - a. Zet fokwaardeschatting (schatting genetische aanleg) op of zet een simpelere aanpak op.
 - b. Bepaal balans tussen selectie tegen aandoeningen en beperking inteelttoename. Maak bijvoorbeeld gebruik van mean kinship.
 - c. Stel regels voor fokkerij met betrekking tot gezondheidskenmerken op en voer ze in.
7. **Geef voorlichting** aan fokkers en eigenaren, voor elke stap in het proces.

4 Fokwaardeschatting voor gezondheid

4.1 Achtergrond

Veel aandoeningen zijn veel complexer dan een enkel gen dat bepaalt of het dier wel of niet de aandoening heeft. Veel kenmerken zoals gewicht en worpgrootte, maar ook aandoeningen zoals heupdysplasie en epilepsie in honden, staan onder invloed van heel veel verschillende genen. Bovendien kunnen zulke aandoeningen variëren van mild tot ernstig (in plaats van aan- of afwezig). Daarnaast zijn er nog meer oorzaken dan alleen de genetica, zogenoemde omgevingsfactoren zoals voeding of leeftijd. Er is wel een genetische basis voor zulke kenmerken, maar omdat deze uit vele honderden (of nog meer) genen bestaat met elk met een zeer klein effect, zijn deze niet of nauwelijks apart op te sporen. Hierdoor is het niet mogelijk om dragers van verantwoordelijke genen op te sporen en die, al dan niet geleidelijk, uit te sluiten voor de fokkerij om de aandoening te bestrijden. De kwantitatieve genetica is de tak van de genetica die de overerving van dergelijke kenmerken bestudeert en bijvoorbeeld verschillende methoden voor selectie heeft ontwikkeld.

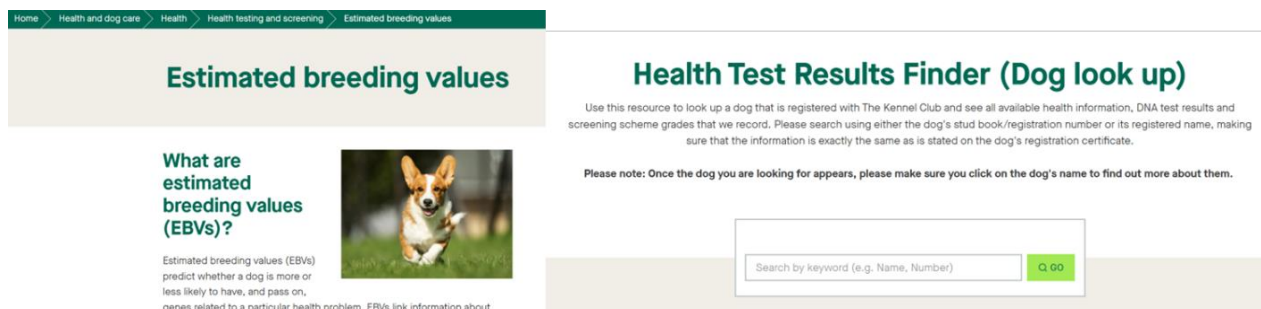
Het fenotype, bijvoorbeeld het gewicht van een dier, de ernst van een aandoening, uitslag van een keuring of de nestgrootte, wordt bepaald door de erfelijke aanleg en door het milieu waarin de hond gehouden wordt. Als het fenotype systematisch wordt gemeten, kan de genetische aanleg voor het vererven worden geschat voor individuele dieren. Daarmee is het ook mogelijk om in te schatten hoe goed, of slecht, een hond zal zijn als ouder van de volgende generatie en welke aanleg wordt doorgegeven aan de nakomelingen. In de (kwantitatieve) genetica wordt dit fokwaardeschatting genoemd (voor meer informatie: zie Oldenbroek en Windig, 2012). Bij een fokwaardeschatting worden met een wiskundige methode effecten van een verschillende omgeving (bijvoorbeeld huisvesting, fokker, voeding of training) zo goed mogelijk geëlimineerd, zodat de genetische aanleg (fokwaarde) overblijft. Daarnaast wordt niet alleen gekeken naar het fenotype van de hond zelf, maar ook naar dat van de ouders, broers, zussen en alle andere verwanten. Ook kan het effect van andere kenmerken (zoals een voorspellend kenmerk als ICAA voor primair glaucoom uit paragraaf 3.2 of screeningsresultaten voor heup- en elleboogdysplasie) worden meegenomen in de fokwaardeschatting. In dat laatste geval is fokwaardeschatting het effectiefst als ook dieren worden geregistreerd die daadwerkelijk de aandoening ontwikkelen.

In de veehouderij worden fokwaarden veelvuldig toegepast en dan vaak voor een index (zie hoofdstuk 3). Een voorbeeld bij melkkoeien is de index voor uiergezondheid. Veehouders kunnen op de zogenaamde stierenkaart de fokwaarde (verwachtingswaarde) van verschillende stieren vergelijken en zo een stier uitzoeken die een hoge weerstand tegen uierontsteking vererft. Eenzelfde systeem zou in de hondenfokkerij kunnen worden opgezet. Nu hebben veel rasverenigingen regels voor het inzetten van honden in de fokkerij op grond van het fenotype en worden honden met een bepaalde ernst van een aandoening uitgesloten. Als honden in plaats daarvan zouden worden ingezet, dan wel uitgesloten, op basis van de fokwaarde dan is dit veel effectiever (zie ook Wijnrocx et al., 2017).

In de veefokkerij bestaat een methode om verschillende kenmerken waarop gefokt kan worden genetisch te combineren. Hierbij wordt niet alleen de overerving van de kenmerken zelf meegenomen, maar ook de genetische correlatie tussen de kenmerken en eventuele voorspellende kenmerken. De prioriteiten uit de gezondheidsindex en de overervingsparameters worden vervolgens gecombineerd in een rekenmethode om de genetische aanleg (fokwaarde) voor de gezondheidsindex te bepalen. Zo is er een uiergezondheidsindex ontwikkeld gebaseerd op zowel klinische gevallen van uierontsteking als van het celgetal van melk dat een goede indicator is van uierontsteking.

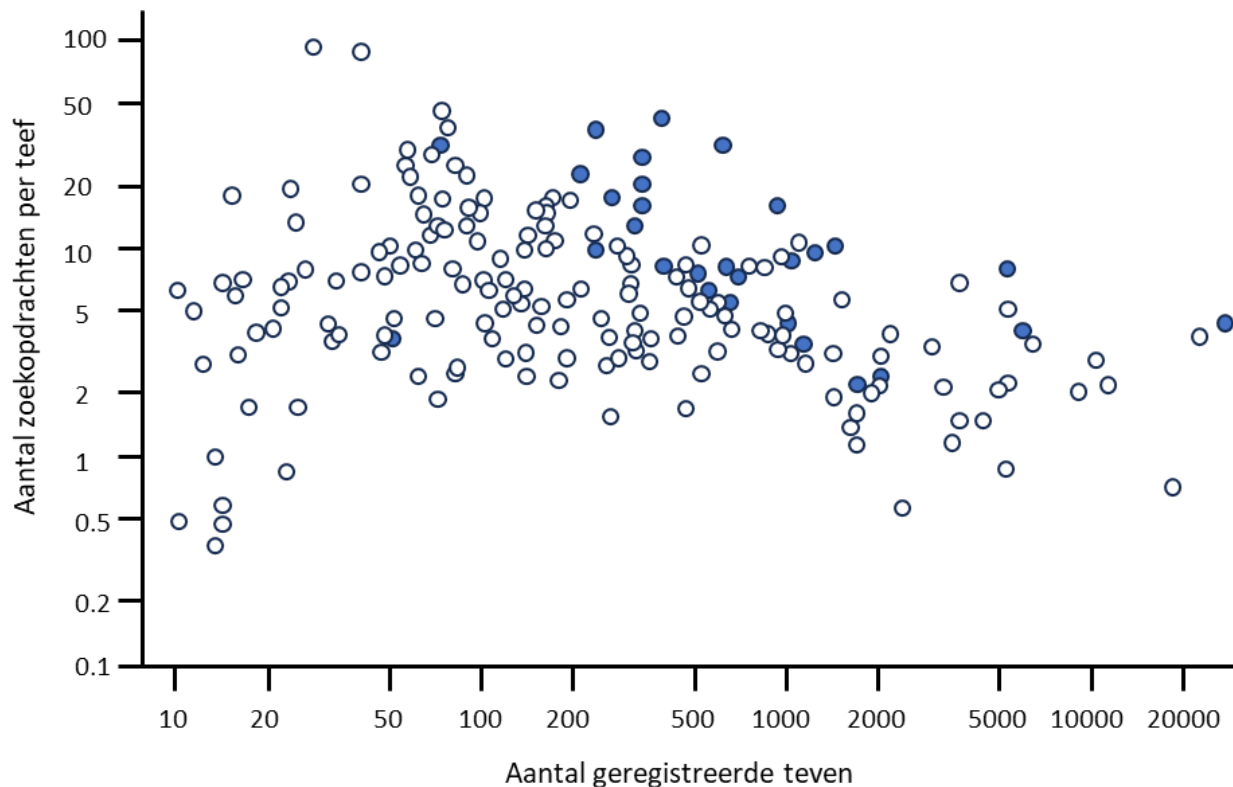
4.2 Casestudy: terugdringen heup- en elleboogdysplasie in het Verenigd Koninkrijk

Analyse van veranderingen tussen 1990 en 2010 in heup- en elleboogdysplasie bij vijftien rassen in het Verenigd Koninkrijk liet zien dat er in die periode wel een geringe verbetering was, maar de selectie-intensiteit was laag. Met fokwaardeschatting zou nauwkeuriger kunnen worden ingeschat welke dieren ingezet moeten worden in de fokkerij om de incidentie van heup- en elleboogdysplasie terug te dringen (Lewis, 2013). De Britse Kennel Club heeft vervolgens fokwaardeschatting daadwerkelijk opgezet voor rashonden in het Verenigd Koninkrijk. Een uitgebreide beschrijving voor hondeneigenaren is te vinden op hun website: <https://www.thekennelclub.org.uk/health-and-dog-care/health/getting-started-with-health-testing-and-screening/estimated-breeding-values/>, waar ook de fokwaarde kan worden opgezocht voor kandidaten om mee te fokken.



Figuur 3 Screenshot (14/05/2024) van website van de Britse Kennel Club waar fokwaarden van honden kunnen worden geraadpleegd.

Als op de website de fokwaarde voor een potentiële partner wordt opgezocht, wordt de waarde weergegeven ten opzichte van het rasgemiddelde. De fokwaarde voor heup- en elleboogdysplasie is echter alleen beschikbaar voor rassen die deelnemen aan het gezondheidsprogramma van de Britse veterinaire vereniging (<https://www.bva.co.uk/canine-health-schemes/>). Tegelijkertijd kan ook gezocht worden naar gezondheidstesten en naar verwantschap van potentiële partners voor honden en dus de inteelt van eventuele nakomelingen ('mate select'-programma). Een analyse van het bezoek aan de website liet zien dat al deze informatie veel gebruikt wordt en dat als er fokwaarden beschikbaar zijn, er relatief meer gezocht wordt (Figuur 4). Wat het resultaat is van dit programma en of de incidentie van heup- en elleboogdysplasie sneller afneemt in rassen na invoering van de fokwaardeschatting, is nog niet bekend. Als daarnaast het daadwerkelijk optreden van de aandoeningen wordt meegenomen in de fokwaardeschatting kan de bestrijding ervan nog effectiever zijn.

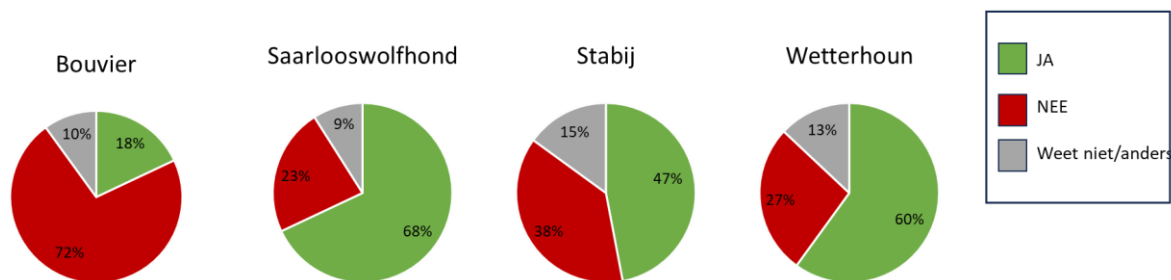


Figuur 4 Aantal zoekopdrachten in het "Mate Select" programma van de Britse Kennel Club, per geregistreerde teef per ras uitgezet tegen het aantal geregistreerde teven. Blauw gevulde cirkels zijn rassen waar fokwaardeschatting voor heup- en/of elleboogdysplasie beschikbaar is (figuur aangepast naar Janes et al., 2022).

4.3 Perspectief voor fokkers en eigenaren

Draagvlak bij eigenaren en fokkers van rashonden is belangrijk om fokwaardeschatting op te kunnen zetten en effectief te kunnen gebruiken. Met behulp van de rasvereniging en facebookgroepen zijn eigenaren en fokkers van de Bouvier, de Stabijhoun, de Wetterhoun en de Saarlooswolfhond benaderd om te peilen wat het draagvlak zou kunnen zijn voor het gebruik van fokwaarden (naast andere vragen) (Berkelaar et al., 2023). In totaal hebben 246 eigenaren gereageerd. Dit hoge aantal geeft al aan dat fokkerij en gezondheidsproblemen leven onder eigenaren van honden.

Bereidheid om de fokwaarde van honden te kennen



Figuur 5 Uitslag vragenlijst verspreid onder hondeneigenaren via rasverenigingen en facebookgroepen met de vraag of ze de fokwaarden van honden willen weten (246 respondenten, figuur aangepast naar Berkelaar et al., 2023).

Wat betreft de bereidheid om fokwaardeschattingen te kennen, waren de meningen verdeeld. Met name bij de Bouvier wilden veel eigenaren (72%) niet de fokwaarden van (hun) honden weten (Figuur 5). Bij de andere rassen wilden 23% tot 28% geen fokwaarden van honden weten. DNA-testen voor gezondheid zijn veel meer geaccepteerd. Bij alle vier de rassen wilde meer dan 80% (bij de Saarlooswolfhond zelfs 97%) de uitslagen van gezondheidstesten weten. Op het eerste gezicht valt het verschil in acceptatie tussen DNA-testen en fokwaarden voor gezondheid niet goed te rijmen. Waarschijnlijk heeft dit met de term *fokwaarde* te maken. Aangegeven werd dat een fokwaarde 'materialistisch' is en dat de 'natuur geaccepteerd moet worden'. Wellicht dat de benaming 'genetische aanleg' beter aansluit bij de beleving van hondeneigenaren. In ieder geval is duidelijk dat voor de invoering van een fokwaarde een goede informatievoorziening nodig is en overleg met eigenaren en uitgebreide voorlichting om draagvlak te creëren.

4.4 Mogelijke aanpak en stappenplan

1. Inventarisatie kenmerken en aandoeningen die in aanmerking komen voor fokwaardeschatting (geschatte genetische aanleg).
2. Voorlichting fokkers en eigenaren.
3. Database aanleggen en aansluiten bij bestaande bestanden.
4. Fokwaardeschatting opzetten en aansluiten bij buitenlandse initiatieven (Verenigd Koninkrijk).
5. Gezondheidsindex opstellen (zie paragraaf 3.4).
6. Database met fokwaarden toegankelijk maken: website en of app ontwikkelen.

5 Inteeltberekeningen met DNA

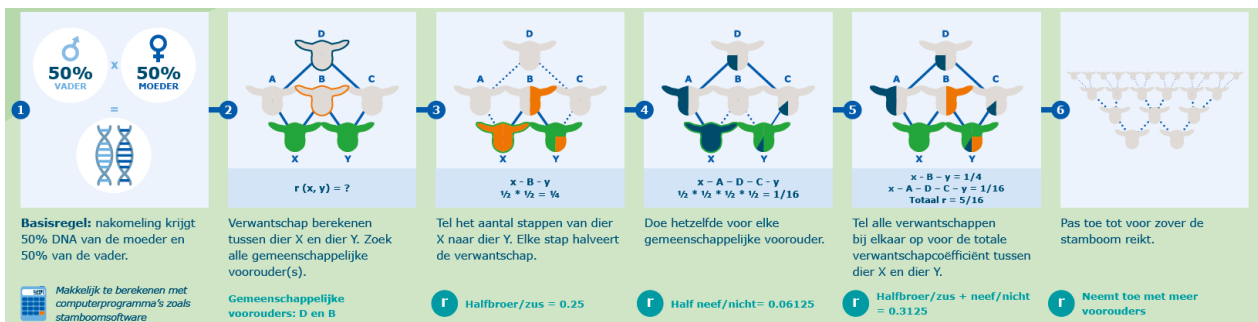
Met de ontwikkeling van DNA-technieken is het mogelijk om zonder dat een stamboom bekend is, inteelt- en verwantschapscoëfficiënten te schatten. Er zijn verschillende commerciële aanbieders waar hondeneigenaren een monster kunnen insturen waarna de eigenaar een inteeltcoëfficiënt en vaak ook uitslag van dragerschap van genetische gebreken krijgt toegestuurd. De twee bekendste zijn MyDogDNA en Embark. De vraag is echter wat een hondeneigenaar met deze informatie kan en, op rasniveau, hoe een rasvereniging ermee om kan gaan als er DNA-uitslagen zijn van meerdere honden. Een probleem is dat de waarden die uit DNA-analyses komen, verschillen van de waarden geschat met stambomen.

5.1 Achtergrond

In de genetica wordt de mate van inteelt van een dier aangegeven met de inteeltcoëfficiënt (F). Deze kan variëren van 0 tot 1, waarbij 1 aangeeft dat een dier volledig is ingeteeld (zie Box aan het einde van dit rapport voor uitleg over genetische begrippen).

5.1.1 Inteeltberekening met stamboom

Met behulp van een stamboom kan de inteeltcoëfficiënt van een dier worden geschat (F_{PED}). Basisregel is dat een individu 50% van zijn of haar DNA erft van de ene ouder en 50% van de andere ouder. Doorredenerend heeft een individu dan 25% van het DNA gemeenschappelijk met een grootouder en steeds de helft minder als de verwant een stap verder verwijderd is in de stamboom. Door het aantal verwantschapspaden tussen twee individuen te tellen en elke keer met een half te vermenigvuldigen, kan dan de verwantschap tussen twee dieren worden berekend (Figuur 6) en daarmee de inteeltcoëfficiënt van hun nakomelingen. Zo is de verwantschap (r) tussen een ouder en een kind 0,50 en draagt een halfbroer/halfzusrelatie 0,25 bij aan de verwantschap (r). Op de andere schaal is de verwantschap (f) tussen een ouder en een kind 0,25 en draagt een halfbroer/halfzus relatie 0,125 bij aan de verwantschap (f).



Figuur 6 Stappenplan om met behulp van de stamboom verwantschaps- en inteeltcoëfficiënten te berekenen (uit CGN Infographic 2: Omgaan met inteelt en verwantschap voor eigenaren en fokkers).

De verwantschap (r) die op deze manier is berekend, geeft een schatting van welk percentage DNA twee individuen gemiddeld gemeenschappelijk hebben, het gaat op basis van 'kansberekening'. In werkelijkheid zal dit percentage variëren, omdat de ene broer of zus door toeval net wel of net niet hetzelfde stukje DNA heeft vererfd. Verder zijn verwantschaps- en inteeltcoëfficiënten berekend met de stamboom, afhankelijk van de compleetheid en diepte van de stamboom. Over het algemeen zullen de berekende coëfficiënten lager zijn naarmate minder generaties voorouders bekend zijn.

Een veelgemaakte fout is dat de gemiddelde verwantschap in een ras van bijvoorbeeld 0,25, gelijk wordt gesteld aan halfbroer/halfzusrelaties. Verwantschappen tussen halfbroer/halfzus zijn echter over het algemeen hoger dan 0,25, omdat ze 0,25 zijn plus de verwantschappen veroorzaakt door alle andere gemeenschappelijke voorouders in de stamboom. Aan de andere kant kan de gemiddelde verwantschap in een ras langzaam zijn opgebouwd door gemeenschappelijke voorouders vele generaties terug, zonder dat er ooit een halfbroer/halfzus bij betrokken is (geweest).

5.1.2 Inteeltberekening met DNA

Bij inteeltberekeningen met DNA wordt gekeken naar hoeveel allelen op het DNA hetzelfde zijn geërfd van de moeder en van de vader. De simpelste maat hiervoor is de fractie allelen die homozygoot zijn (F_{HOM}), dus dezelfde allelen zijn (zie Box 1 voor uitleg genetische begrippen). Deze is afhankelijk van de DNA-merkerset die gebruikt is. Worden DNA-merkers gebruikt die weinig variabel zijn, dan zal F_{HOM} veel hoger zijn dan in een merkerset die zeer variabel is. Voor een SNP-chip zijn meestal merkers geselecteerd die zo veel mogelijk variabel zijn. Omdat de selectie is gebeurd in bepaalde hondenrassen, kan het zijn dat de merkers in andere hondenrassen minder variabel zijn, waardoor de F_{HOM} lastig te vergelijken is tussen hondenrassen. Bij weinig variabele allelen zullen de waarden voor F_{HOM} hoger zijn dan F_{HOM} bepaald met SNP-data. Er zijn rekenmethodes die rekening houden met de variabiliteit van de merkers om een schatting van de inteeltcoëfficiënt te maken. Hierbij wordt de uitkomst gecorrigeerd aan de hand van de frequentie van allelen.

Een andere veelgebruikte methode kijkt naar homozygotie van reeksen merkers die naast elkaar liggen op de chromosomen, de zogenaamde 'Rows of homozygosity' (ROH). De gebruikte maat is dan de fractie van merkers die in een ROH liggen (F_{ROH}). Als de ouders van een ingeteeld dier recente gemeenschappelijke voorouders hebben, dan zullen de ROH's veel langer zijn dan als de gemeenschappelijke voorouders veel verder terug liggen. Daardoor wordt met F_{ROH} alleen inteelt gemeten veroorzaakt door recente gemeenschappelijke voorouders. Hoe langer de ROH's gedefinieerd worden, hoe recenter de gemeten inteelt. Er is geen standaardlengte voor ROH's, dus moet bij de berekening van ROH's altijd worden opgegeven welke lengte gebruikt is (en welke merkerset).

5.1.3 Vergelijking stamboom en DNA-berekeningen

Inteelt- en verwantschapscoëfficiënten berekend op basis van óf stambomen óf DNA-informatie verschillen op twee belangrijke punten van elkaar. Ten eerste zijn stamboom-coëfficiënten een schatting van de hoeveelheid gemeenschappelijk DNA, terwijl DNA-coëfficiënten een precieze meting zijn van de hoeveelheid gemeenschappelijk DNA. Mits er voldoende variabele merkers zijn gebruikt, zijn DNA-schattingen dus over het algemeen preciezer.

Het tweede verschil is dat met de stamboom de verwantschap wordt geschat aan de hand van voorouders in de stamboom, dus beperkt terug in de tijd tot de lengte van de stamboom. Bij DNA-schattingen gaat de overeenkomst helemaal terug tot het eerste ontstaan van twee verschillende allelen. Dit verschil wordt aangeduid met voor de stamboom 'identiek door afstamming' (Engels: Identical By Descent: IBD) en voor het DNA 'gelijk in status' (Engels: Alike in State: AIS). Bij de mens kan oogkleur als voorbeeld dienen. Bij twee personen met blauwe ogen zijn beide allelen gelijk (AIS), maar dat betekent nog niet dat die twee personen ook familie (IBD) zijn.

De DNA-schattingen zijn over het algemeen op een heel andere schaal dan de stamboomschattingen. Daardoor zijn voor individuele honden de twee vaak niet te vergelijken. Een voorbeeld zijn veertien rassen getypeerd met MyDogDNA, waarvoor F_{HOM} gemiddeld 0,65 was, terwijl F_{PED} gemiddeld 0,22 was (Bannasch et al., 2021). Vaak is het wel zo dat als de ene relatief hoog (of laag) is, de andere dan ook relatief (hoog) of laag is. Hierdoor kan soms de ene waarde in de andere worden omgerekend (bijvoorbeeld in Bannasch et al., 2021: $F_{\text{PED}} = 0,38 * F_{\text{HOM}} + 0,57$). Omdat te kunnen doen, zijn wel veel data nodig en moet duidelijk zijn hoe welke maat is berekend en voor welke dieren.

5.2 Casestudies: Stabijhoun en Saarlooswolfhond

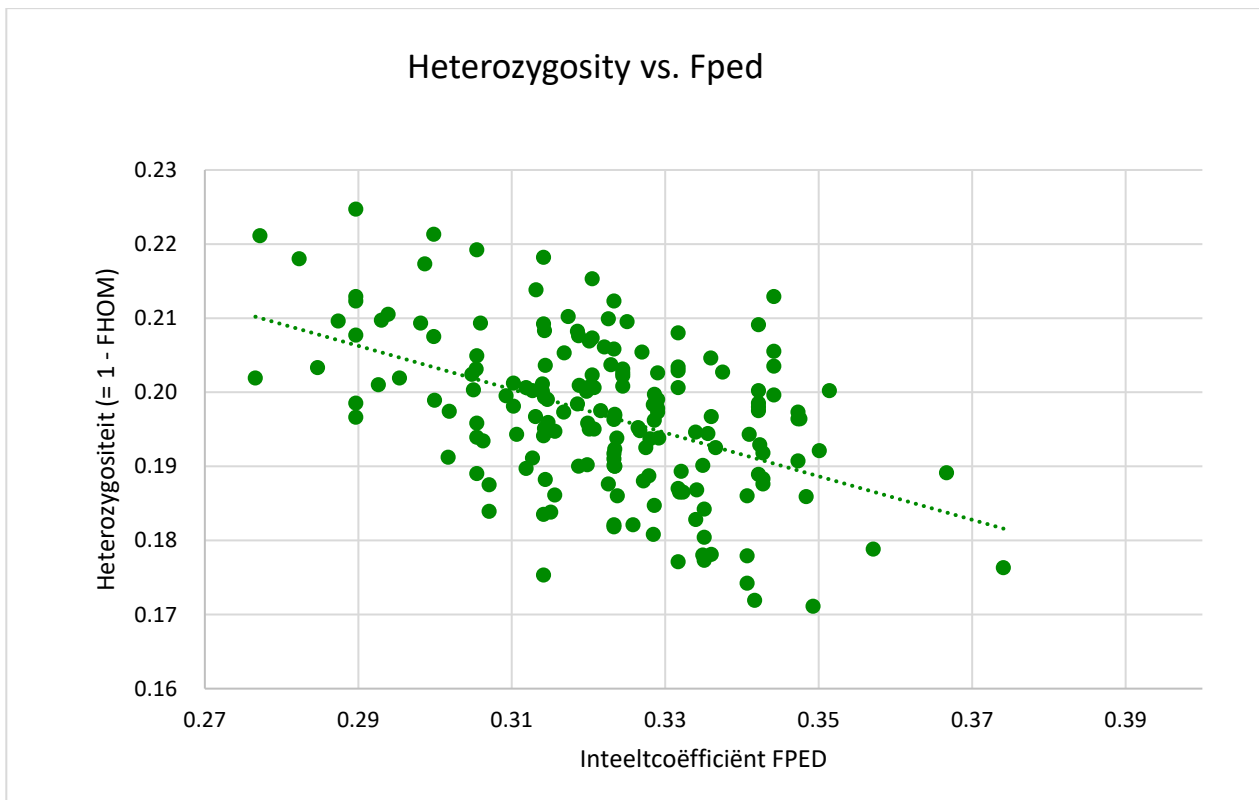
Zowel voor de Stabijhoun als voor de Saarlooswolfhond is onderzocht wat de relatie is tussen inteelt geschat met DNA en inteelt geschat met de stamboom. Bij beide rassen hebben individuele eigenaren DNA-materiaal ingestuurd naar de commerciële aanbieders Embark en MyDogDNA, waarna de rasverenigingen (NVSW en AVLSW) de uitslagen hebben gebundeld en aan WUR beschikbaar zijn gesteld voor vergelijking van resultaten op basis van DNA- versus stamboomschattingen.

5.2.1 Vergelijking inteeltcoëfficiënten Stabij

Data voor de Stabijhoun zijn in 2019 verzameld voor 165 voornamelijk Amerikaanse honden, geboren tussen 2006 en 2019 (Van der Schaaf, 2020). De DNA-data waren gegenereerd door Embark en bestonden uit de waarden voor heterozygositeit ($= 1 - F_{\text{HOM}}$) en F_{ROH} per hond. Hoe deze twee precies zijn berekend, was niet aangegeven. Beide schattingen zijn vergeleken met F_{PED} , die we zelf berekend hebben uit de stamboom die terugging tot 1940.

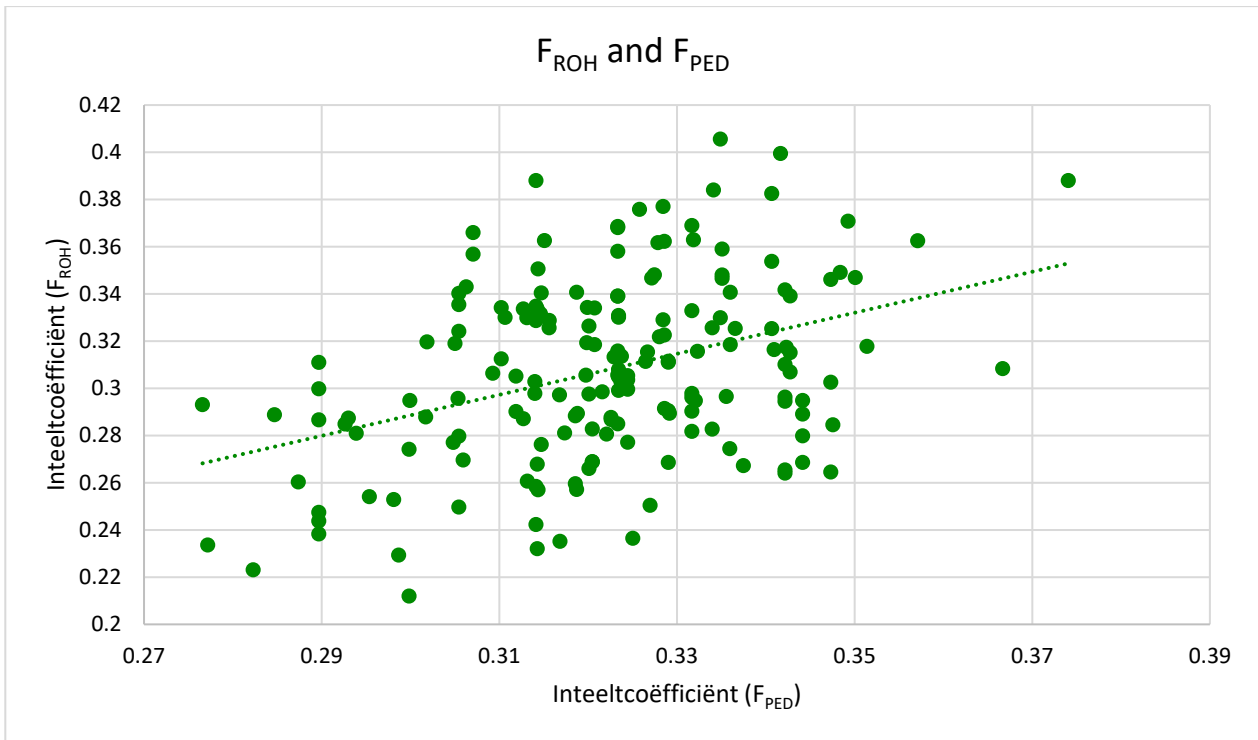
De heterozygositeit varieerde van 0,171 tot 0,226 en was gemiddeld 0,20 en de F_{HOM} lag dus gemiddeld op 0,80. Het verband tussen F_{PED} en heterozygositeit was wel duidelijk aanwezig, maar met veel variatie rondom de geschatte lijn (een correlatiecoëfficiënt van $-0,487$, Figuur 7, impliceert een correlatie van 0.487 tussen F_{PED} en F_{HOM}).

Er zaten verschillende nesten in de data, pups binnen een nest hebben allemaal een identieke afstamming en dus dezelfde F_{PED} . Het verschil in heterozygositeit binnen een nest was echter soms vrij groot tot maximaal 0,03, terwijl de range over alle dieren 0,055 was.



Figuur 7 Relatie heterozygositeit gemeten met DNA door Embark en inteeltcoëfficiënt (F_{PED}) berekend vanuit de stamboom voor een selectie van Stabijhounen.

Het beeld voor de vergelijking tussen F_{ROH} en F_{PED} was vergelijkbaar (Figuur 7) met de relatie tussen F_{HOM} en F_{PED} . De correlatie tussen de twee was iets lager (0,384).



Figuur 8 Relatie inteeltcoëfficiënt gemeten met DNA (F_{ROH}) door Embark en inteeltcoëfficiënt berekend vanuit de stamboom (F_{PED}) voor een selectie van Stabijhounen.

Er is ook gekeken of genetisch beheer op grond van de stamboom zou verschillen van genetisch beheer op grond van het DNA. Hiervoor zijn de mean kinships (gemiddelde verwantschappen van dieren met alle andere dieren in de groep) berekend en de 40 dieren met de laagste mean kinship als ouder geselecteerd. Van de 40 geselecteerde dieren op basis van de stamboomverwantschappen waren 24 hetzelfde als en 16 verschillend van de dieren geselecteerd op basis van de DNA-verwantschappen. Belangrijke conclusie is dat het uitmaakt of selectie gebeurt op grond van DNA of op grond van de stamboom. In potentie is selectie op grond van DNA nauwkeuriger, maar belangrijk is dat ofwel alle honden met dezelfde methode worden getypeerd of dat er een goede methode wordt ontwikkeld en gebruikt om de twee maten (stamboom- en DNA-gebaseerd) te integreren.

5.2.2 Vergelijking inteeltcoëfficiënten Saarlooswolfhond

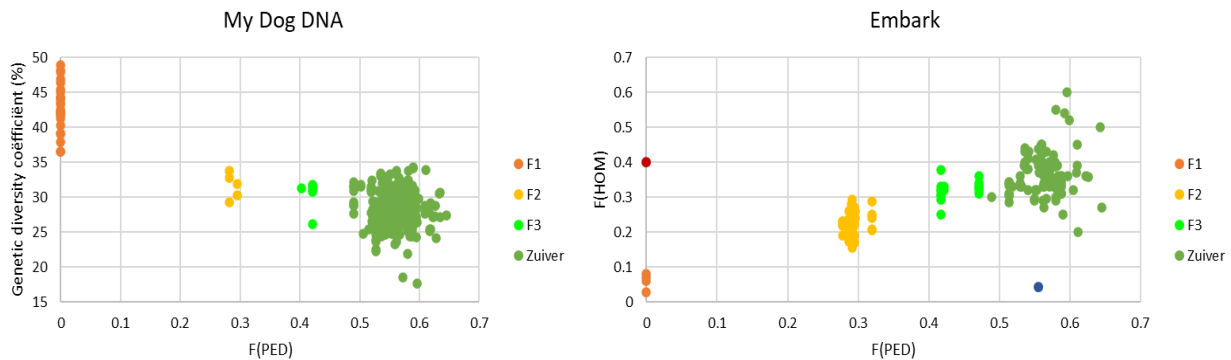
Voor de Saarlooswolfhond waren twee datasets beschikbaar. De eerste dataset was DNA-data gegenereerd door MyDogDNA. Dit betrof 287 honden geboren tussen 2006 en 2023, waarvan 238 raszuivere Saarlooswolfhonden (Prosmann, 2019). Voor deze honden was alleen de genetische diversiteits-coëfficiënt beschikbaar (diversity coefficient genoemd door MyDogDNA). Wat deze precies inhoudt, wordt niet op de site uitgelegd, maar waarschijnlijk is het de waarde zoals door Bannasch et al. (2021) beschreven: een waarde die overeenkomt met de heterozygositeit. Ook is niet duidelijk op welke merkerset deze waarde is gebaseerd.

De tweede dataset was gegenereerd door Embark. Dit betrof 173 honden, waarvan 92 raszuivere Saarlooswolfhonden en 81 kruisingen uit het outcross-programma. Dit betrof homozygositeit, maar ook hier was de precieze rekenmethode niet bekend. Van 33 honden, alle raszuiver, was het DNA getypeerd door zowel MyDogDNA als Embark. Voor 43 raszuivere honden getypeerd door Embark waren ook de ruwe SNP-data beschikbaar voor eigen analyses.

Voor de hele dataset, met zowel kruisingen als raszuivere honden, is er een duidelijk verband tussen F_{PED} en F_{HOM} (Figuur 9). De correlatie tussen die twee was $-0,819$ voor MyDogDNA en $0,737$ bij Embark. Bij Embark was een duidelijke outlier, een dier met een lage F_{HOM} ($0,04$), maar met een hoge F_{PED} ($0,556$).

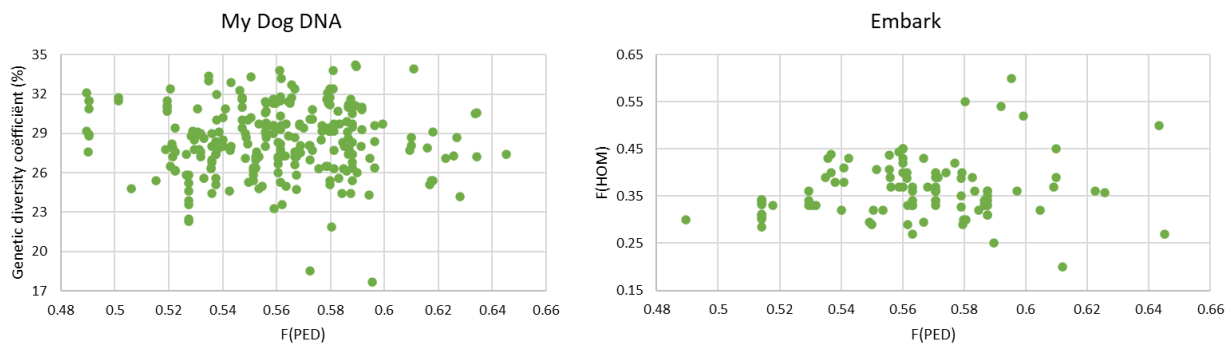
Vermoedelijk komt dit door een administratieve fout. De correlatie tussen F_{PED} en F_{HOM} steeg tot 0,810 zonder deze outlier.

Er zijn vier duidelijke subgroepen te onderscheiden. Deze groepen weerspiegelen het outcross-programma. De nakomelingen van een Saarlooswolfhond en een ander ras (= F1 kruising) hebben allemaal een F_{PED} van 0, en bij Embark een F_{HOM} onder de 0,1. De raszuivere honden hebben een F_{PED} boven de 0,50 en een F_{HOM} (Embark) boven de 0,20 en – op drie dieren na – boven de 0,27. Nakomelingen van de eerste terugkruising (F2) zitten ruwweg halverwege deze twee groepen. De coëfficiënten van de pups van F3 overlappen met de raszuivere rashonden, maar zijn gemiddeld wel wat lager.



Figuur 9 Relatie tussen inteeltcoëfficiënt bepaald uit de stamboom (x-as) en coëfficiënten bepaald uit DNA bij de Saarlooswolfhond. Links 'diversity coefficient' door MyDogDNA (= omgerekende heterozygositeit), rechts homozygositeit door Embark. Kleur van punten geeft raszuivere dieren (donkergroen) of outcross-dieren aan. Blauw punt is een outlier, niet meegenomen in verdere analyses. Donkerrood punt is een lookalike met onbekende afstamming.

Als er alleen wordt gekeken naar de raszuivere dieren dan is er geen duidelijk verband tussen de inteelt bepaald met DNA-data en stamboom data (Figuur 10). De correlatie tussen F_{PED} en F_{HOM} was 0,167 voor Embark data en 0,036 voor MyDogDNA. De correlatie tussen Embark en MyDogDNA is wel sterk (-0,800). Ook zijn er bij Embark vier dieren met een F_{HOM} van boven de 0,50, wat ver boven de andere dieren is. Twee daarvan zijn ook getest door MyDogDNA en hebben inderdaad een diversity score die een stuk lager ligt dan bij de andere dieren. Er zijn diverse nesten getest, die allemaal (per definitie) dezelfde F_{PED} hebben. Deze nesten zijn te zien als verticale lijnen van stippen in de figuren en laten zien dat de variatie binnen een nest aanzienlijk is.



Figuur 10 Relatie tussen inteeltcoëfficiënt bepaald uit de stamboom (x-as) en coëfficiënten bepaald uit DNA alleen voor raszuivere Saarlooswolfhond-rashonden. Links diversity coefficient door MyDogDNA (= adjusted heterozygositeit), rechts homozygositeit door Embark.

Voor een aantal honden is F_{HOM} zoals geleverd door Embark nagerekend met de bijgeleverde SNP-genotypes van de dieren (SNP-data). Als de berekende waarde voor F_{HOM} gecorrigeerd is voor de verwachte waarde aan de hand van de populatiefrequentie, was de correlatie tussen de geleverde en de berekende waarde zeer hoog (0,983). Voor deze waarde is de outlier in de door Embark geleverde waarden (Figuur 7) uitgesloten. De berekende waarde voor deze outlier kwam overeen met andere raszuivere dieren, en mogelijk is de decimale punt verkeerd geplaatst (0,040 in plaats van 0,40). Werd in plaats van F_{HOM} , F_{ROH} berekend, dan was de correlatie vrijwel gelijk (0,977). Correlaties tussen de berekende F_{HOM} en F_{ROH} en de F_{PED} waren bijna gelijk aan de correlaties tussen de geleverde waarden en F_{ped} : zeer hoog over de hele dataset, maar laag als alleen naar de raszuivere dieren wordt gekeken.

Conclusie is dat Embark waarschijnlijk F_{HOM} heeft berekend, gecorrigeerd voor de merkerfrequenties. Consequentie is dat deze waarde zal afhangen van de geschatte populatiefrequentie, die in de loop van de tijd kan variëren en zeker tussen rassen varieert. Op zich zijn de waarden wel betrouwbaar, maar vergelijken tussen rassen is lastig, en voor een ras als de Saarlooswolfhond is niet duidelijk welke waarde aan verschillen binnen het ras moeten worden toegekend.

5.2.3 Conclusies vergelijking inteeltcoëfficiënten

Inteeltcoëfficiënten kunnen sterk verschillen tussen met behulp van DNA bepaalde coëfficiënten en met behulp van de stamboom bepaalde coëfficiënten. Zolang de correlatie tussen de twee hoog is, kan de een relatief simpel in de andere worden omgerekend, maar dit is vaak niet het geval. Voor de raszuivere Saarlooswolfhonden pups liggen ze zelfs rond de 0. Waarom dat verband zo zwak kan zijn, is niet erg duidelijk. Mogelijk speelt een rol dat de inteeltcoëfficiënten bij de Saarlooswolfhond hoog zijn opgelopen en dat de dieren genetisch gezien erg uniform zijn. Daarnaast verschillen de waarden ook nog tussen de verschillende commerciële aanbieders. Deels kan dit te maken hebben met de gebruikte merkerfrequenties, die sterk kunnen verschillen tussen hondensrassen (en zeker ook bij de Saarlooswolfhond die niet alleen sterk is ingeteeld, maar ook van wolven afstamt met compleet andere merkerfrequenties). Nader onderzoek over veranderingen in merkerfrequenties, inteelt en heterozygotie en rekenmethodes bij sterke inteelt zijn nodig om dit beter te begrijpen. Ook is nu niet duidelijk hoeveel waarde gehecht moet worden aan verschillen tussen DNA-bepalingen en stamboombepalingen.

Voor sommige vergelijkingen (Stabijhounen, outcross Saarlooswolfhond) is het verband wel duidelijker en komt overeen met het verband gevonden in andere diersoorten. In theorie moeten de DNA-bepalingen een beter beeld geven van de werkelijke verwantschappen en inteelt. Omdat echter niet duidelijk is welke methode, op basis van welke merkerfrequenties en merkerset, de commerciële aanbieders precies gevolgd hebben en wat de invloed daarvan is op de gevonden waarden, zijn de bepalingen op populatieniveau niet erg bruikbaar.

5.3 Mogelijke aanpak en stappenplan

1. Informeer fokkers en eigenaren over het verschil tussen inteeltberekeningen op basis van DNA-versus inteeltcoëfficiënten op basis van stamboom en de (geringe) meerwaarde van een individuele bepaling.
2. Rasverenigingen/Raad van Beheer: zet een centrale database DNA-typeringen op, inclusief merkerset en uitslagen genotyperingen.
3. Controleer op afwijkende patronen en outliers door DNA-bepalingen te vergelijken met stamboekbepalingen.
4. Rasverenigingen: leg focus op bepalen inteelt- en verwantschapstoename. In eerste instantie op basis van de stamboom. Als van voldoende honden per jaar het DNA wordt getypeerd met dezelfde methode, kan dit uitgebreid worden met DNA gebaseerde inteelt- en verwantschapstoename.

-
5. Onderzoek nodig:
- a. Vergelijking rekenmethodes:
 - i. bij veranderende merkerfrequenties
 - ii. binnen rassen en tussen rassen
 - iii. met een outcross
 - iv. bij sterke inteelt
 - b. Effect gebruik van DNA op:
 - i. selectie honden voor fokkerij
 - ii. genetisch management en inteelt en verwantschapstoename
 - iii. verlies genetische diversiteit
 - iv. terugdringen erfelijke gebreken en aandoeningen
 - c. Methode voor integreren DNA-bepalingen en stamboomschattingen:
6. Opstellen handleiding gebruik van met DNA bepaalde inteelt en verwantschapscoëfficiënten.



6 Outcross

6.1 Achtergrond

Door een langdurig te hoge inteelttoename kunnen genetische problemen in gesloten populaties (zoals rashonden) ontstaan. Deze problemen kunnen zo veelvuldig zijn dat het ras ten onder dreigt te gaan. Bij rashonden, maar ook in wilde populaties, kan de vruchtbaarheid zo ver teruglopen dat er te weinig dieren worden geboren om het ras of de populatie nog in stand te kunnen houden. Een oplossing kan in dat geval zijn om honden van buiten het ras te gebruiken in de fokkerij. Dieren van een ander ras zijn niet of nauwelijks verwant, omdat beide populaties als aparte groepen zijn gefokt. Welke genetische aandoeningen een hoge frequentie hebben gekregen, is in elk van de (ingeteelde) populaties door toeval bepaald. Hierdoor is de kans dat in twee verschillende rassen dezelfde erfelijke gebreken voorkomen, klein. Dit is anders bij aandoeningen die hetzelfde zijn in verschillende rassen door het selecteren op een bepaald uiterlijk; denk aan ademhalingsproblemen bij kortsnuitige honden. De aandoeningen door inteelt zullen in verschillende rassen dus meestal ook verschillend zijn en kunnen door kruisen met een ander ras waar dit gebrek niet (veel) voorkomt, een lagere frequentie krijgen.



Figuur 11 Illustratie outcross uit CGN Infographic 3: Omgaan met inteelt en verwantschap in een ras.

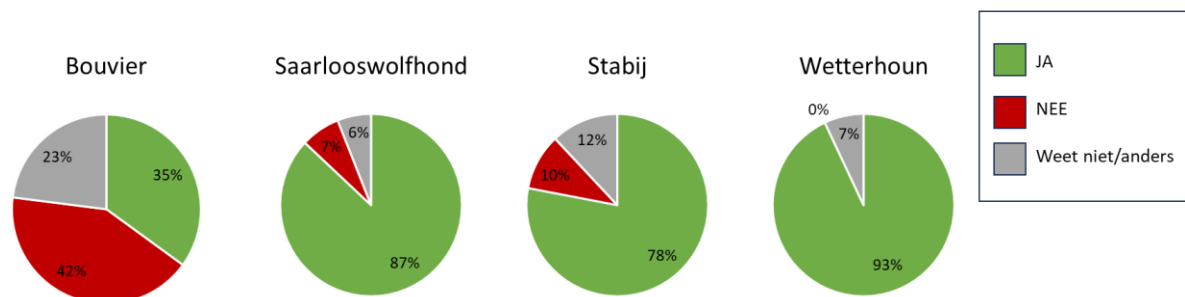
Het effect van een outcross hangt af van hoe die uitgevoerd wordt. In de eerste plaats is belangrijk hoeveel outcross-nesten er worden gefokt ten opzichte van het totaal aantal nesten in de populatie en hoe de pups uit die eerste generatie outcross-nesten (F1) worden ingezet. Vaak worden de outcross-pups uit de eerste generatie (F1) eerst teruggekruist met een raszuiver dier van het ras met te hoge inteelt. Dit geeft pups uit de tweede generatie (F2), die weer meer op het oorspronkelijke ras lijken. Dit heeft tegelijkertijd het effect dat de reductie van inteelt ook door de helft gaat (Windig & Doekes, 2018).

Een punt van zorg dat vaak genoemd wordt bij een outcross, is dat met het inkruisen van een hond uit een ander ras ook erfelijke gebreken geïntroduceerd kunnen worden afkomstig uit dat andere ras. Op zich is die aanname juist, maar belangrijk is om te kijken naar de frequentie van die gebreken. Simulaties laten zien dat het belangrijkste effect is dat gebreken met een hoge frequentie, en zeker die gefixeerd zijn, in het ontvangende ras teruggedrongen worden, terwijl gebreken uit het donerende ras hooguit een lage frequentie

krijgen. Dit komt omdat tegelijkertijd selectie optreedt: dieren met een gebrek planten zich minder voort (Windig & Doekes, 2018). Wel is het zo dat als na de outcross de inteelt weer snel oploopt, opnieuw gebreken de kop kunnen opsteken met een hoge frequentie (al dan niet door toeval uit het ingekruiste ras). Daarnaast kan het risico op het introduceren van erfelijke gebreken nog verder beperkt worden door de in te kruisen honden goed door te lichten op bekende erfelijke gebreken (naast andere zaken als gedrag, vruchtbaarheid etc.).

Een outcross is vaak omstreken in een rasvereniging. De grootste bezorgdheid is dat de kenmerken in het ras verloren zullen gaan. In de rashondenfokkerij wordt ook alleen een stamboom uitgegeven als beide ouders van hetzelfde ras zijn. Om toch een outcross te mogen inzetten, dient eerst een plan van aanpak te worden opgesteld. Studenten hebben onderzocht wat de bereidheid van de verschillende hondeneigenaren was voor vier rassen. De acceptatie van maatregelen in de vorm van een outcross bleek voor veel eigenaren en fokkers van de Bouvier niet acceptabel (Figuur 12). Bij de andere drie rassen, waar bij twee reeds een outcross is opgezet (Saarlooswolfhond, Wetterhoun) was de acceptatie veel groter, bleek uit het studentenonderzoek.

Bereidheid om een outcross te doen



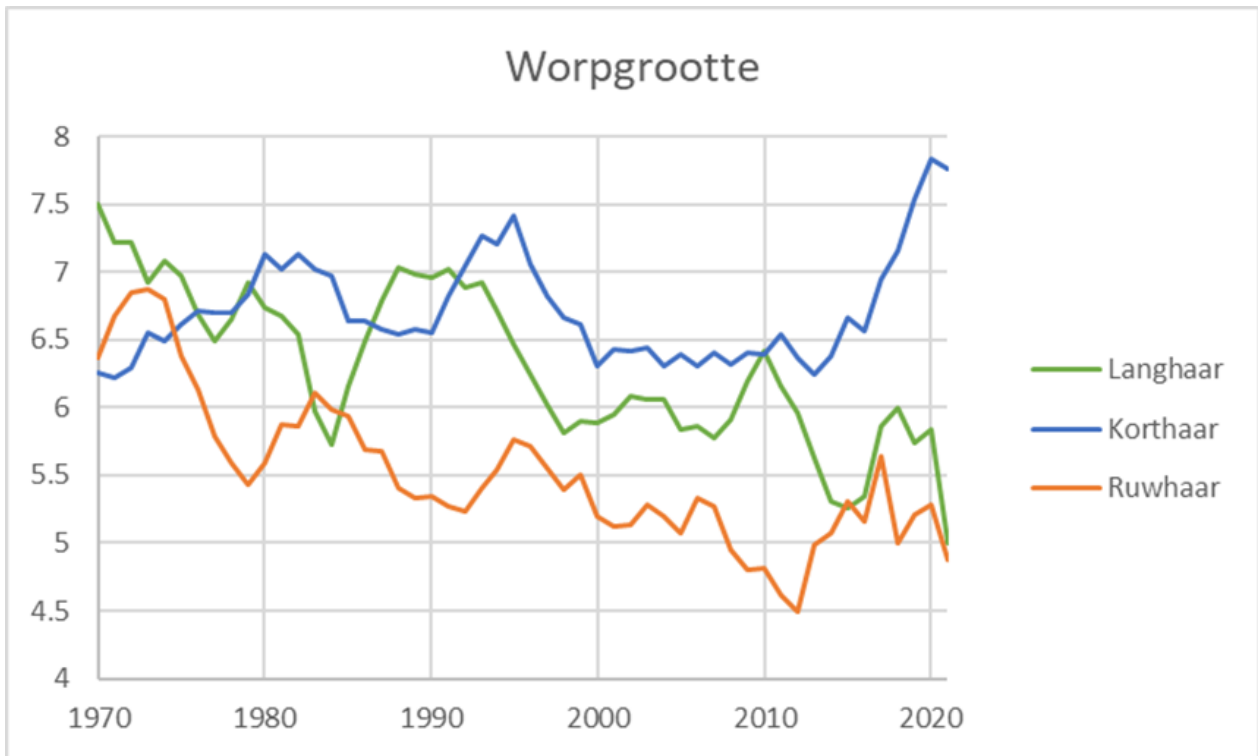
Figuur 12 Uitslag vragenlijst verspreid onder hondeneigenaren via rasverenigingen en facebookgroepen met de vraag of ze bereid zijn aan een outcross mee te werken (246 respondenten, figuur aangepast naar Berkelaar et al., 2023).

6.2 Casestudies: outcross in de praktijk

De afgelopen jaren zijn er in verschillende hondenrassen in Nederland outcross-projecten opgestart. Hoewel het nog vroeg dag is, zijn er al eerste indicaties te vinden voor positieve veranderingen. In deze paragraaf worden de resultaten besproken van drie rassen: de Hollandse Herder (outcross binnen het ras, tussen variëteiten), de Saarlooswolfhond en de Wetterhoun.

6.2.1 Outcross met variëteiten bij de Hollandse Herder

Er zijn drie variëteiten bij de Hollandse Herder: de Korthaar, de Langhaar en de Ruwhaar. Kruisingen tussen de variëteiten waren, met een paar uitzonderingen, niet toegestaan. Binnen de variëteiten liepen de inteelt en verwantschap hoog op, met name voor de Langhaar en Ruwhaar (Oldenbroek et al., 2013). Naar aanleiding van deze bevindingen is een advies met plan van aanpak opgesteld om variëteitskruisingen in te voeren (NHC & VVHH, 2014). Sindsdien zijn er daadwerkelijk kruisingen tussen de variëteiten gedaan. Het aantal pups geboren per nest uit de variëteitskruisingen (8 pups en meer per nest) was aanmerkelijk hoger dan het aantal pups geboren in een van de nesten binnen 'zuivere' variëteiten. Pups uit de eerste generatie van een outcross behoren tot de korthaar variëteit en de gemiddelde worpgrootte van de Korthaar steeg van net onder de 6,5 tussen 2000 en 2010 naar ruim boven de 7,5 in 2020 en 2021 (Figuur 13).

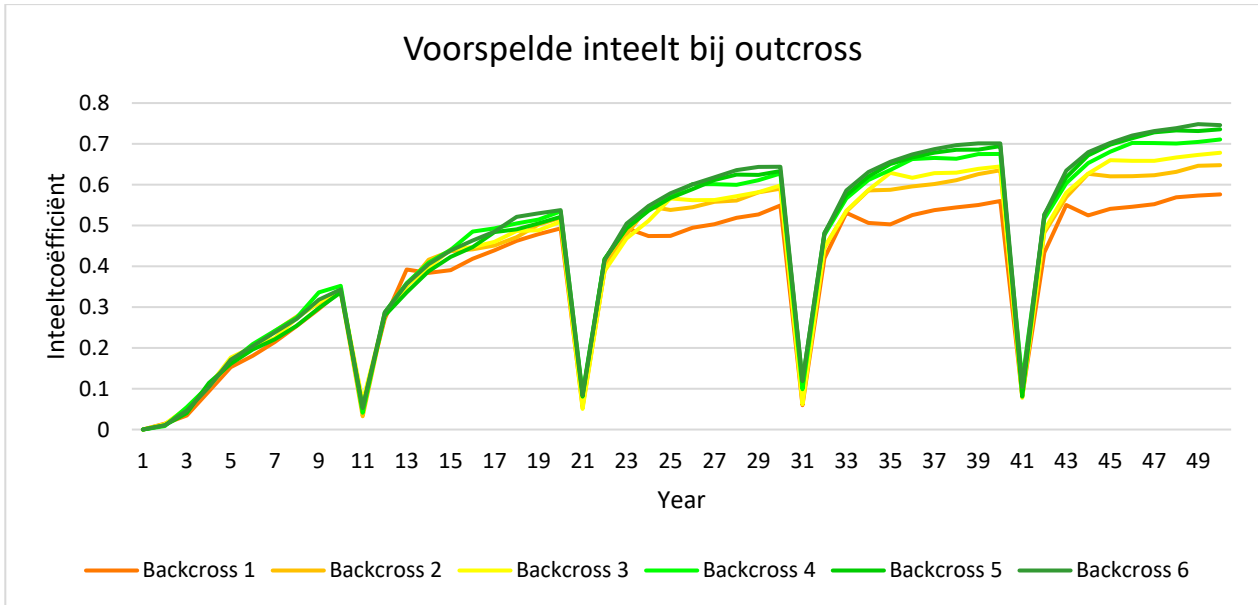


Figuur 13 Worpgrootte per variëteit van de Hollandse Herder. Sinds 2014 zijn kruisingen tussen de variëteiten uitgevoerd, waarvan de nakomelingen geregistreerd zijn als Korthaar (overgenomen uit Windig (2022)).

Met behulp van computersimulaties is verder onderzocht hoe de inteelt zich binnen de variëteiten zal ontwikkelen met en zonder kruisingen tussen de variëteiten (Van Lynden, 2023). Als er geen kruisingen worden toegestaan en ook geen andere maatregelen genomen worden, zal de inteelttoename binnen de Korthaar boven de 1% per generatie zijn en binnen de Ruwhaar en Langhaar boven de 2%. Worden er tussen de variëteiten twee kruisingen uitgevoerd per jaar en wordt daarnaast gebruikgemaakt van de mean kinship binnen variëteiten om de inteelttoename in te dammen, dan komt deze uit rond de 0,6% per generatie voor alle drie de variëteiten. Het is wel nodig om de kruisingen tussen de variëteiten blijvend toe te passen om de inteelttoename binnen de perken te houden. Om de inteelttoename onder de 0,5% te krijgen, is een outcross nodig met een ander ras of meer fokkerij, dus meer nesten per jaar, zodat de diversiteit als geheel beter doorgegeven kan worden.

6.2.2 Outcross bij de Saarlooswolfhond

Bij de Saarlooswolfhond is een outcross-project begonnen in 2014. Het ras is begin jaren dertig gecreëerd door het kruisen van een paar wolven met herdershonden. In de jaren daarna is de inteelt snel opgelopen. Dit kwam door de combinatie van een paar founders, een kleine populatie en eenzijdig gebruik van bepaalde reuen in de fokkerij. De inteelttoename per generatie kwam op een gegeven moment boven de 10% uit. Er zijn daarna problemen ontstaan in het ras, waarbij de afname van de worpgrootte of zelfs het leeg blijven van nesten er één was. Daarnaast waren er veel zorgen over de verdere gezondheid van de honden. Dit heeft geleid tot veel discussie met voor- en tegenstanders van een outcross. Onderzoek liet zien dat een outcross kon leiden tot een afname van de inteelt en een vermindering van de frequentie van schadelijke allelen in het ras (Windig & Doekes, 2018). Een minder hoge inteelttoename was wel afhankelijk van het aantal terugkruisingen dat gebruikt wordt voordat de outcrosshonden zonder restricties ingezet worden in de fokkerij. Bij meer dan viermaal terugkruisen was de voorspelling dat het effect op de inteelt vrijwel verdwenen zou zijn (Figuur 14).



Figuur 14 Effect van outcross op inteelt voorspeld met computersimulatie. Om de 10 jaar is een outcross van 4 nesten gesimuleerd. Oranje: honden uit de eerste outcross (F1) worden direct zonder restricties in het fokprogramma toegelaten, Oranje-geel: honden uit de F1 worden eerst één keer met een raszuivere Saarlooswolfhond gekruist voordat de F2 in het fokprogramma wordt toegelaten; Geel idem voor F3, lichtgroen voor F4 Groen voor F5, donkergroen voor F6.

De worpgrootte was gedaald tot gemiddeld vier pups per nest tussen 2009 en 2013, net voordat het outcross-programma begon. Tussen 2014 en 2023 zijn er in totaal 22 nesten gefokt in het outcross-programma (Tabel 3). De worpgrootte in de eerste generatie varieerde van 1 tot 7 pups per nest en was gemiddeld 4,4. Als de vruchtbaarheid van teven is aangetast door inteelt gerelateerde genen, dan verwacht je in de eerste generatie ook geen duidelijk herstel. Inderdaad zagen we bij 4 van de 6 kruisingen van een Saarlooswolfhond teef met een reu van een ander ras een worpgrootte van 3 of minder (2,2,2,1) en bij twee een keizersnede. Bij de vier kruisingen van een Saarlooswolfhond teef met een F1 reu en ook bij de twee kruisingen van een Saarlooswolfhond reu met een ander ras bestonden echter alle nesten uit 6 of meer pups. In de volgende generaties steeg de gemiddelde nestgrootte tot ruim 7. Hoewel de aantallen te laag zijn voor harde conclusies, is een belangrijke les dat bij een outcross niet direct te verwachten is dat alle nesten weer groot zullen zijn en dat het belangrijk is om door te zetten en volgende generaties te fokken.

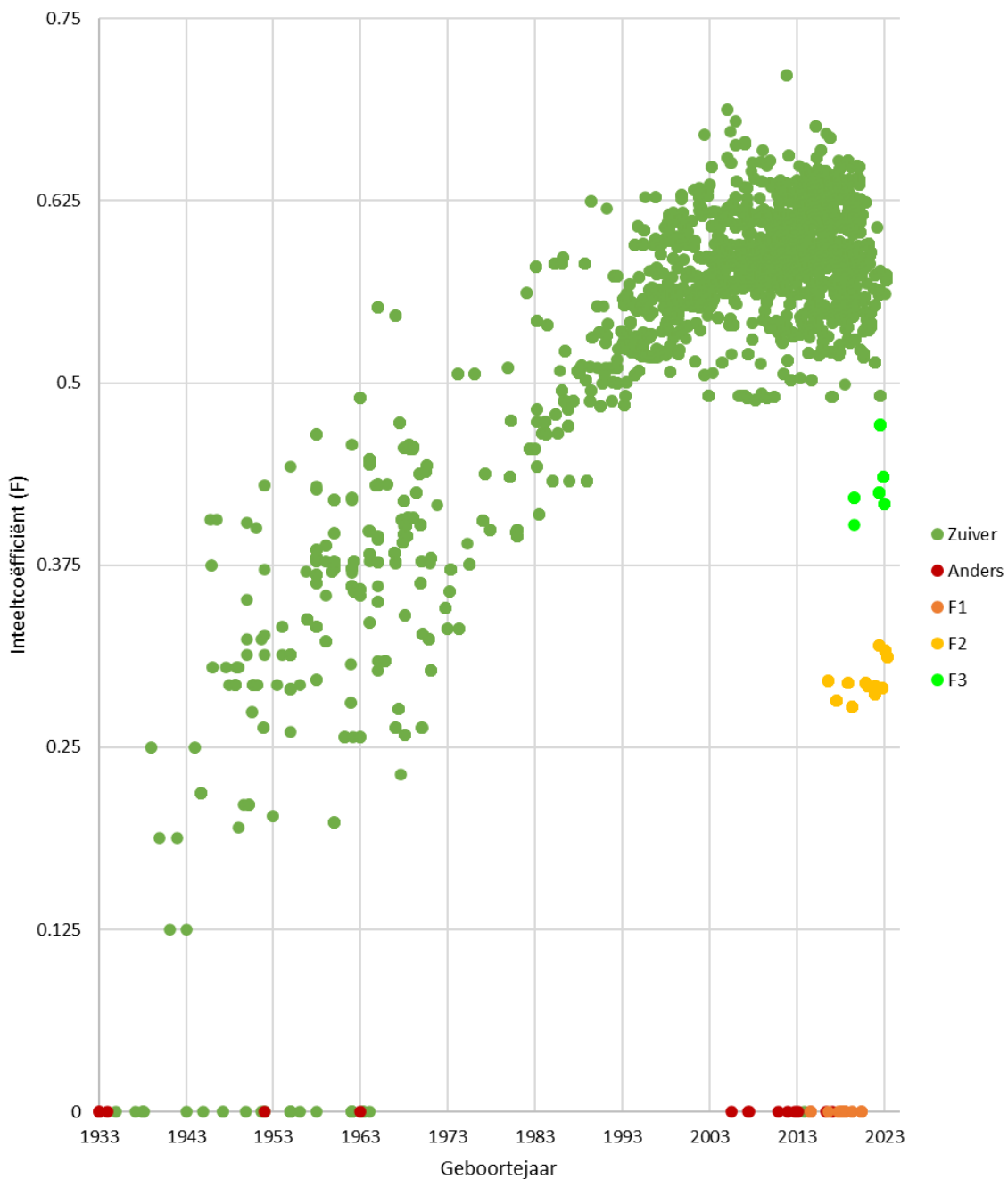
Tabel 3 Aantal nesten en pups (totaal) gefokt voor en in het outcross programma van de Saarlooswolfhond tot en met 2023.

| Generatie | Aantal nesten | Aantal pups | Gemiddelde nestgrootte |
|-----------|---------------|-------------|------------------------|
| 2009-2013 | 262 | 1052 | 4,0 |
| F1 | 8 | 35 | 4,4 |
| F2 | 10 | 71 | 7,1 |
| F3 | 3 | 20 | 6,7 |
| F4 | 2 | 15 | 7,5 |

De inteelt van pups in de outcross-nesten volgde de voorspelling uit de simulaties (Figuur 15, vergelijk met Figuur 14). De inteelt in de eerste generatie outcross-pups is gelijk aan 0, in de tweede rond de 0,30 en in de derde iets boven de 0,40. Bij analyses van de inteelt met DNA werden vergelijkbare resultaten gevonden (zie paragraaf 5.2.1, Figuur 7). Wordt gekeken naar de inteelttoename, dan is de conclusie dat deze tot 2003 met meer dan 3,5% per generatie veel te hoog is geweest, maar daarna is afgenomen (Tabel 4). Voor het outcross-programma (2003-2011) nam de inteelt lichtjes af. Dit kwam door paringen tussen honden die een lagere verwantschap hadden met elkaar dan gemiddeld in het ras. De verwantschap nam in die periode echter nog wel toe. Tussen 2011 en 2019 nam echter zowel de inteelt als de verwantschap sterk af als gevolg van het outcross-programma. Als het outcross-programma niet doorgezet wordt, zal het effect op het inteeltniveau en de inteelttoename echter weer verdwijnen.

Tabel 4 Inteelt- en verwantschapstoename op generatieniveau per periode van acht jaar bij de Saarlooswolfhond, inclusief nakomelingen van outcross en buitenlandse honden.

| Periode | Inteelt-toename | Verwantschaps-toename |
|-------------|-----------------|-----------------------|
| 1944 - 1952 | 1,2% | -2,34% |
| 1952 - 1961 | 8,2% | 14,85% |
| 1961 - 1969 | 12,8% | 12,83% |
| 1969 - 1977 | 5,1% | 7,42% |
| 1977 - 1987 | 8,4% | 2,52% |
| 1987 - 1995 | 6,6% | 1,60% |
| 1995 - 2003 | 3,7% | 3,46% |
| 2003 - 2011 | -0,4% | 1,90% |
| 2011 - 2019 | -2,1% | -1,78% |

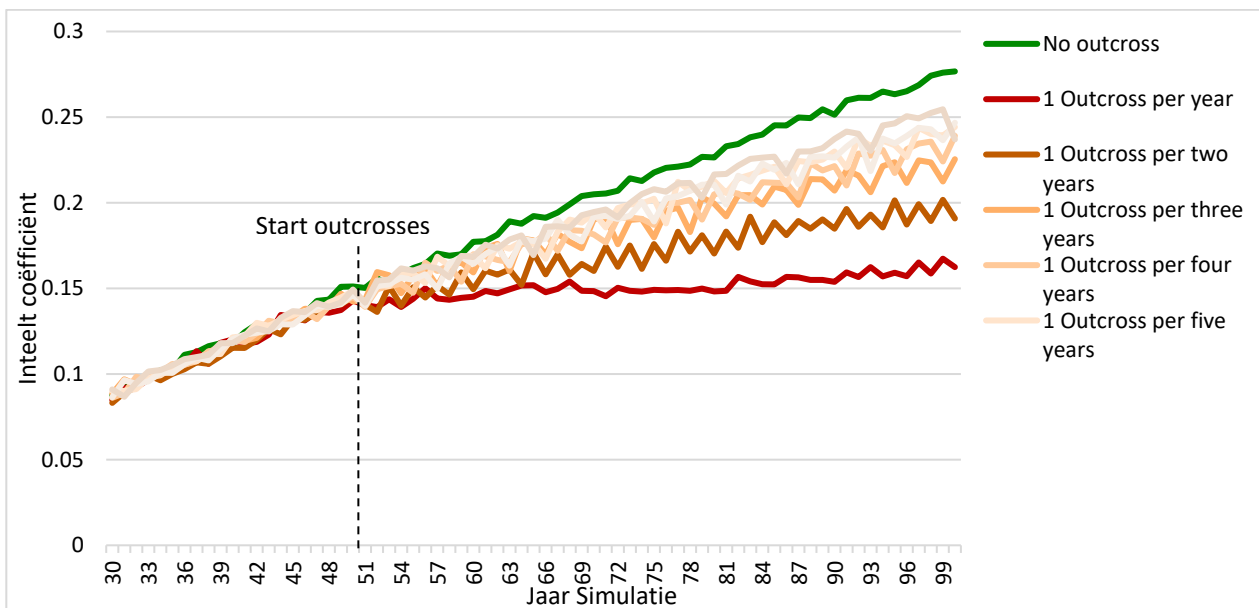


Figuur 15 Verloop inteeltcoëfficiënten pups van de Saarlooswolfhond per geboortedatum. Rood: herdershonden en wolven gebruikt als founders en honden van andere rassen gebruikt als ouders voor outcross-nesten; Oranje: pups uit F1 outcross-nesten; Oranje-geel: Pups uit F2 outcross-nesten of uit F2 x F2 kruising; Lichtgroen: pups uit F3 kruising; Donkergroen: Raszuivere Saarlooswolfhond pups.

6.2.3 Outcross bij de Wetterhoun

Bij de Wetterhoun is de inteelttoename voor 2005 hoog geweest, ruim boven de 1%, met tussen 1985 en 1995 3,7% per generatie. Omdat veel problemen werden geconstateerd, zoals reuen die moeilijk dekten, nesten die leeg bleven of maar 1 of enkele pups bevatten en omdat het niet meer mogelijk was om combinaties te maken tussen gezonde dieren zonder zieke familieleden, werd besloten om een outcross-programma op te zetten. In 2014 werden de eerste pups in de outcross-nesten geboren. Tot 2023 waren er in totaal zes F1-outcross-nesten geboren (ter vergelijking: het totaal aantal nesten geboren per jaar lag tussen de 15 en 20 in die periode). De gemiddelde nestgrootte van deze outcross-nesten was met 7,3 iets hoger dan de 6,0 van raszuivere nesten. Ook zijn er outcrosses geweest met zogenaamde lookalikes (vaak boerderijhonden) die wel de kenmerken hebben van een Wetterhoun, maar niet de stamboompapieren. Het resultaat van deze outcrosses was wisselend (van 1 tot 8 pups), maar met gemiddeld 4,0 iets lager. De verwachting is dat de nestgrootte uit F1-moeders hoger kunnen zijn, maar daar zijn tot nu toe te weinig nesten van geboren voor een goede analyse.

Een verdere analyse van de ontwikkeling van de inteelt in de toekomst bij een verschillende frequentie van outcrosses per jaar, is door computersimulatie uitgevoerd (Boering, 2023). Deze liet zien dat zonder een outcross de inteelt gestaag blijft toenemen (Figuur 16) en dat de verwachte inteelttoename per generatie rond de 1,26% zal uitkomen. Het inkruisen van een of meerdere honden uit een ander ras dient steeds herhaald te worden om de inteelttoename blijvend onder de 1% per generatie te houden. Hoe hoger de frequentie van het aantal outcross-nesten, hoe minder snel de inteelttoename zal stijgen. Bij één outcross-nest per twee jaar zakte de verwachte inteelttoename tot 0,52% en bij jaarlijks één outcross tot 0,17% per generatie.



Figuur 16 Inteelniveau na outcross bij Wetterhoun bij verschillende frequentie van outcrosses, voorspeld aan de hand van computersimulatie: Eerste outcross pups geboren in jaar 51.

6.2.4 Conclusie case studies

De resultaten bij de drie rassen stemmen overeen. Allereerst kan de conclusie getrokken worden dat de worpgrootte (aantal pups per nest) na een outcross toeneemt. Misschien niet in de eerste generatie (F1), maar in de generaties daarna (F2, F3, ...) duidelijk wel. Dat dit niet (altijd) in de eerste generatie (F1) optreedt, kan komen doordat de vruchtbaarheid van de raszuivere moeder van het oorspronkelijke ras nog een verminderde vruchtbaarheid heeft door haar eigen inteelt. In de tweede generatie, dus wanneer de moeder zelf een ingekruiste F1 is, moet dit effect echter verdwenen zijn.

De tweede belangrijke conclusie is dat het effect op de inteelt eenmalig is. Voor een blijvend effect dient de outcross regelmatig herhaald te worden of de inteelttoename moet op andere wijze verminderd worden. Belangrijkste boodschap is dat met elke terugkruising op een raszuiver dier het effect van de outcross weer halveert.

6.2.5 Wanneer is een outcross noodzakelijk?

Een outcross is noodzakelijk als genetische problemen in een ras niet kunnen worden opgelost door alleen met raszuivere dieren te fokken. Een sterke aanwijzing hiervoor is als de vruchtbaarheid blijvend is teruggelopen. De oorzaak hiervan is dat door sterke inteelt in het verleden de frequentie van genen met een negatief effect op de vruchtbaarheid zo hoog is opgelopen dat alle – of vrijwel alle – dieren deze met zich meedragen. In dat geval kan de vruchtbaarheid alleen hersteld worden door dieren van buiten in te kruisen. Ook bij andere genetische aandoeningen geldt dat als het niet meer goed mogelijk is om met honden zonder de aandoening te fokken, het tijd is voor een outcross. Een ander probleem kan zijn dat er te weinig fokdieren in een ras zijn om de inteelttoename blijvend te kunnen beperken tot onder de 1% (of liever 0,5%) per generatie. De drie rassen uit de casestudies hadden ook alle drie een kleine populatiegrootte met weinig fokdieren wat inteeltbeperking sterk bemoeilijkt. In veel rassen is het echter wel mogelijk maatregelen in te stellen die de inteelttoename beperken en in de meeste rassen is dit ook gebeurd. Een voorbeeld is de Stabijhoun. Tot 2000 liep de inteelt gestaag op, met in sommige perioden zelfs boven de 3% per generatie. Sinds 2010 is de inteelt echter niet meer toegenomen (Schipper, 2019). De gemiddelde nestgrootte in de Stabij is sinds de start van de registratie constant gebleven, rond de 6.3. In de Stabijhoun is er dus geen aanwijzing dat een outcross direct noodzakelijk is. Soortgelijke resultaten zijn gevonden voor de Schapendoes (Minnesma, 2024). De situatie in deze hondensrassen is dus anders dan in de Saarlooswolfhond en de Hollandse Herder (Langhaar), waarbij de nestgrootte blijvend laag was en het moeilijk was om de aantallen op peil te houden. Ondanks het ontbreken van een directe noodzaak kan men toch besluiten tot een outcross om bijvoorbeeld de genetische basis te verbreden en selectie voor bepaalde kenmerken (beter) mogelijk te maken.

6.3 Mogelijke aanpak en stappenplan

1. Onderzoek indicatoren, zowel afzonderlijk als in combinatie, voor noodzaak outcross.
 - a. Afname worpgrootte, levensduur, gezondheid etc.?
 - b. Toename genetische aandoeningen (erfelijke gebreken)?
 - c. Hoog inteelniveau en hoge inteelt- en verwantschapstoename?
 - d. Weinig dieren binnen ras beschikbaar voor de fokkerij om inteelt terug te dringen?
2. Vind draagvlak, bespreek risico's.
 - a. Voorlichting.
 - b. Werf mogelijke fokkers die deel willen nemen aan outcross-project.
 - c. Werf mogelijke eigenaren die outcross-pups uit diverse generaties willen hebben én mee willen werken aan de selectie (gezondheidsonderzoeken, nestinventarisaties, jonge hondendagen).
 - d. Betrek ook de rasvereniging van het donerende ras.
3. Stel een plan van aanpak op.
 - a. Welk ras (of welke rassen) inkruisen, of lookalikes?
 - b. Hoeveel nesten per jaar?
 - c. Gebruik van reuen en/of teven uit het andere ras of de andere rassen. Nakomelingen van teven moeten dan (met toestemming van de fokker van de teef) worden ingeschreven in het ontvangende ras.
 - d. Uitwerken selectieproces pups voor fokken volgende generatie.
 - e. Hoe vaak terugkruisen op raszuivere dieren?
 - f. Combineren van nakomelingen uit verschillende raskruisingen (F2 x F2).
 - g. Hoeveel jaar volhouden?
 - h. Andere maatregelen om inteelttoename te beperken.

-
- i. Stel een doel op wat er met de raskruisingen bereikt moet worden. Hiervoor kunnen de indicatoren (punt 1) van het stappenplan) gebruikt worden. Spreek evaluatiemomenten af en controleer of de doelen gehaald (kunnen) worden.
4. Uitvoeren outcross.
 - a. Bij keuze voor lookalikes: gebruik DNA voor inteelt en verwantschapsbepaling.
 - b. Gebruik DNA voor inteelt en verwantschapsbepaling.
 - c. Selecteren geschikte dieren uit ander ras of andere rassen of lookalikes.
 - d. Voer de outcross-paringen uit.
 - e. Monitor gezondheid, worpgrootte en raskenmerken.
 - f. Selecteer de juiste pups voor F2.
 - g. Beperk het terugkruisen op raszuivere dieren.
 5. Zet genetisch beheer op naast en na de outcross.

7 Aanbevelingen

Gezondheid en genetisch beheer staan veelal centraal in de rashondenfokkerij. Het aanpakken van gezondheidsproblemen is echter niet eenvoudig, deels omdat de problemen complex zijn, maar ook omdat de nodige kennis over genetica vaak ontbreekt. Eigenaren en fokkers maken de keuze welke dekking uiteindelijk uitgevoerd wordt. Stamboeken en rasorganisaties kunnen hierin faciliteren, de juiste informatie beschikbaar stellen en richtlijnen opstellen voor het gezond fokken van rashonden. Dit rapport ondersteunt de stamboeken en rasorganisaties hierbij; met vragen uit de praktijk is onderzocht hoe de veelal ingewikkelde situaties zo goed mogelijk aangepakt kunnen worden.

Dit rapport heeft vier aspecten nader onderzocht en casestudies op een rijtje gezet. De resultaten zijn samengebracht en besproken per onderwerp: 1) omgaan met meerdere genetische aandoeningen, 2) fokwaardeschatting (schatting van de genetische aanleg voor gezondheid), 3) gebruik en interpretatie van DNA-informatie en 4) ins en outs van een outcross-programma. Voor elk van de onderwerpen is een aanzet gemaakt voor een stappenplan dat verenigingen kunnen volgen om tot een beter beleid te komen met betrekking tot gezondheid van rashonden.

Duidelijk is dat er goede aanknopingspunten zijn om de gezondheid te verbeteren met genetisch beheer, maar dat er nog werk aan de winkel is. Hieronder zijn de aanbevelingen samengevat.

7.1 Aanpak bij een groot aantal erfelijke aandoeningen

Bij veel hondenrassen is een groot aantal gebreken bekend. Over het algemeen betekent dat dat er veel onderzoek is gedaan, wat positief is. Belangrijkste aanbeveling is om, voordat dieren uitgesloten worden van de fokkerij op grond van gezondheidskenmerken, te prioriteren welke aandoeningen met voorrang moeten worden aangepakt. Om dit goed te kunnen doen, is monitoring van de frequentie nodig (hoeveel dragers en lijders zijn er of wat is de gemiddelde ernst van de aandoeningen en de variatie daarvan), naast het ontrafelen van de erfelijke achtergrond. Dit vergt samenwerking tussen rasverenigingen, populatiegenetici en veterinaire wetenschappers. Zodra er meer inzicht is in de frequentie (en de erfelijke achtergrond), kan gekeken worden naar het opstellen van gezondheidsindexen, fokwaardeschatting en het implementeren van beleid in het desbetreffende fokprogramma.

7.2 Fokwaardeschatting voor gezondheidskenmerken

Fokwaardeschatting kan bijdragen aan het terugdringen van erfelijke aandoeningen, met name van aandoeningen met een polygene achtergrond (meerdere genen met elk een kleine invloed), zoals heupdysplasie en epilepsie. Het eerste wat echter nodig is, is vergroting van het draagvlak. Dit zal voornamelijk inhouden het informeren en uitleggen wat fokwaarden zijn en hoe deze ingezet kunnen worden. Ten tweede moet er een goede registratie worden opgezet: niet alleen van screeningsresultaten, maar ook van de aandoeningen zelf. Ten slotte is de aanbeveling om te onderzoeken hoe aangesloten kan worden bij initiatieven in het buitenland (Verenigd Koninkrijk en Zweden). Ook hier is samenwerking tussen rasverenigingen, populatiegenetici en veterinaire wetenschappers van belang en kan gebruik worden gemaakt van expertise ontwikkeld voor de veehouderij.

7.3 Inteeltberekeningen met DNA

DNA-bepalingen van de inteelt- en verwantschapscoëfficiënten kunnen in theorie bijdragen aan het beter beheren van inteelt. De inteeltbepalingen zoals nu worden gedaan door commerciële aanbieders zijn echter op individuele basis, terwijl een aanpak op populatieniveau nodig is. Eén bepaling zegt iets over één hond, niet over het ras in totaal. Belangrijk is vooral dat de verschillende inteeltcoëfficiënten (van Embark, van MyDogDNA en op basis van afstammingen) **niet** direct met elkaar vergeleken kunnen worden.

Het eerste dat nodig is, is dat de uitslagen van DNA-bepalingen op centraal niveau in de rassen worden verzameld (hierbij rekening houdend met de bron van de uitslag).

7.4 Outcross

Een outcross-programma kan de situatie in rassen verbeteren, met name als de vruchtbaarheid (sterk) is teruggelopen. Belangrijk is om van tevoren een duidelijk plan op te stellen met het doel en voldoende draagvlak te creëren bij de fokkers. Eerste deel hiervan is te inventariseren welke problemen er in het ras zijn en hoe een outcross kan bijdragen aan het oplossen van die problemen. Een outcross kan geen vervanging zijn van andere maatregelen om de inteelt terug te dringen. Zodra een outcross stopt, kan de inteelt bij verder ongewijzigd beleid weer (snel) sterk oplopen. Dit betekent dat een outcross langdurig moet worden volgehouden óf gecombineerd moet worden met andere maatregelen om de inteelttoename terug te dringen.

8 Bijlagen

De thesisverslagen en ACT-verslag van de studenten: Cato Berkelaar, Karel de Bruijn, Swen Diepstraten, Ellen van der Heide, Max van Kommer, Talita Kuijpers, Mia Smetsers, Aisha Boering, Annelien Prosman, Jesse Minnesma, Anouk van der Schaaf, Clara van Lynden zijn te vinden op de projectpagina: <https://www.wur.nl/nl/project/fokken-van-gezonde-rashonden.htm>.

Box 1: Genetische begrippen

DNA: Desoxiribonucleïnezuur: een macromolecuul in de vorm van een dubbele streng en drager van de erfelijke aanleg. **Chromosomen** zijn de verschillende strengen DNA binnen een cel; bij de hond zijn er 39 paren chromosomen. Van elk paar chromosomen is er 1 afkomstig van de moeder en een van de vader. Een DNA-streng/chromosoom bestaat uit **baseparen**; bij de hond zijn dit er in totaal plusminus 2,3-2,4 miljard op de 39 chromosomen. Op dezelfde positie in het DNA zijn de meeste baseparen identiek voor alle honden. Op enige tientallen miljoenen posities is er wel variatie.

Gen: Een stuk op het DNA (reeks van baseparen) dat codeert voor een functioneel eiwit. Ook zijn er delen van het DNA die reguleren welke genen wanneer worden afgelezen en omgezet in eiwitten. Genetische verschillen in kenmerken worden veroorzaakt door verschillen op het DNA. Kenmerken kunnen **monogeen** zijn (door één gen bepaald) of **polygeen** (door meerdere genen bepaald).

Allel: Een stukje DNA (meestal een basepaar, maar ook vaak gebruikt voor genen) dat kan variëren. Er zijn altijd twee allelen in een dier aanwezig (behalve op een deel van de seks-chromosomen). Is dit dezelfde variant, dan is een dier **homozygoot** voor dat allel; zijn ze verschillend, dan is het dier **heterozygoot**. Op populatieniveau geeft de **allel-frequentie** belangrijke informatie. Bij twee mogelijke varianten is de diversiteit het grootst als elke variant een frequentie van 50% heeft.

Genetische merker:

Een uniek en te identificeren stukje DNA. Merkers kunnen neutraal zijn of gelinkt aan variatie in het DNA en in dat laatste geval een voorspellende waarde hebben voor kenmerken (bijvoorbeeld de aan- of afwezigheid van een genetische aandoening). Er zijn merkersets, waarmee de variatie in een hele reeks merkers kunnen worden bepaald. Het meest gebruikt op dit moment (2024) zijn **SNP**-chips (Single Nucleotide Polymorphism = een enkel variërend basepaar). Hiermee kan variatie worden bepaald in 10.000 baseparen tegelijk. Het aantal baseparen op chips wordt weergegeven als 10K, 50K etc. voor rond de 10.000, 50.000 etc. baseparen.

Inteelt: Het ontstaan van homozygotie doordat beide allelen afkomstig zijn van dezelfde voorouder, dus aan moeder- en vaderskant. Als **verwante** dieren (dus dieren met (deels) dezelfde voorouders) met elkaar paren, zijn de nakomelingen ingeteeld. Inteelt wordt gekwantificeerd met de **inteeltcoëfficiënt (F)**, die het percentage DNA schat dat homozygoot is door afstamming. De **verwantschapscoëfficiënt (r van relatedness)** schat het percentage DNA dat identiek is tussen twee individuen. De inteelt van een individu is gelijk aan de helft van de verwantschap van de ouders. De **verwantschapscoëfficiënt (f, kinship)** schat het percentage DNA dat identiek is en twee individuen gemiddeld doorgeven aan hun nakomelingen, $f = 0,5 * r$. De **Mean Kinship** is de gemiddelde verwantschap (f) van een individu met alle andere individuen in het ras. Door dieren met een lage mean kinship in de fokkerij in te zetten, wordt de verwantschapstoename beperkt en daarmee de inteelttoename op de lange termijn.

Gebaseerd op Oldenbroek en Windig (2012).

Literatuur

- Bannasch, D., Famula, T., Donner, J., Anderson, H., Honkanen, L., Batchner, K., Safra, N., Thomasy, S., Rebhun, R. (2021) The effect of inbreeding, body size and morphology on health in dog breeds. *Canine Medicine and Genetics* 8:12.
- Berkelaar, C., de Bruijn, K., Diepstraten, S., van der Heide, E., van Kommer, M., Kuijpers, T., Smetsers, M. (2023) Breeding better buddies; helping purebred dogs get back on their paws. ACT 3079 WUR.
- Boering A. (2023) Inbreeding and outcrossing in the Wetterhoun. BSC thesis Animal Breeding and Genomics, WUR.
- Collins, L. M., Asher, L., Summers, J., McGreevy, P. (2011). Getting priorities straight: risk assessment and decision-making in the improvement of inherited disorders in pedigree dogs. *The Veterinary Journal*, 189(2), 147-154.
- Janes, M., Lewis, T.W., Iiska, J.J., Gorjanc, G., Woolliams, J.A., (2022) Breed differences in the use of tools for dog breeding. In: R.F. Veerkamp en Y. de Hass (eds.) *Proceedings of 12th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production (WCGALP)* 758 DOI: 10.3920/978-90-8686-940-4_758.
- Kuijpers, T. (2023) Breed analysis of the Dutch Bouvier des Flandres population; Possible guidelines to minimise inbreeding levels and reduce occurrence of inherited disease. MSC Research practice thesis, WUR.
- Lewis, T., Blott, S.C., Woolliams, J.A. (2013) Comparative analyses of genetic trends and prospects for selection against hip and elbow dysplasia in 15 UK dog breeds. *BMC Genetics* 2013, 14:16.
- Metz, M. (2023) Wil je een gezonde hond neem dan geen rashond. *Quest*.
<https://www.quest.nl/natuur/dieren/a32901113/wil-je-een-gezonde-hond-neem-dan-geen-rashond/>.
- Minnesma J. (2024) Managing inbreeding and relatedness in the Schapendoes. BSC thesis Animal Breeding and Genomics, WUR.
- NHC & VVHH (2014) Variëteitskruising bij de Hollandse Herdershond, plan van aanpak.
https://www.hollandseherder.nl/documenten/publiek/Plan_van_aanpak_site.pdf (bezocht op 13/03/2024).
- Oldenbroek, K., Windig, J. J. (2012) Het fokken van rashonden; omgaan met inteelt en verwantschap. Raad van Beheer Amsterdam.
- Oldenbroek, K., Windig, J.J., Scholten, I. (2013) De Hollandse Herder: verwantschap en inteelt. *Zeldzaam huisdier* 38(3): 8 - 9.
- Prosman, A. (2019) Pedigree analysis and optimization of the breeding program of the Saarlooswolfhond; the effect of outcrossing on the rate of inbreeding of Saarlooswolfhond. BSC thesis Animal Breeding and Genomics, WUR.
- Schoon, M. <https://www.wur.nl/nl/onderzoek-resultaten/kennisonline-onderzoeksprojecten-Inv/wettelijke-onderzoekstaken/centrum-voor-genetische-bronnen-nederland/dier/fokken-met-verstand.htm>
- Schipper, N. (2019) Inbreeding in the Staby- and Wetterhoun; Pedigree analysis and recommendations for the breeding program of Staby- and Wetterhoun. BSC thesis Animal Breeding and Genomics, WUR.
- Summers, J. F., O'Neill, D. G., Church, D., Collins, L., Sargan, D., Brodbelt, D. C. (2019). Health-related welfare prioritisation of canine disorders using electronic health records in primary care practice in the UK. *BMC Veterinary Research*, 15, 1-20.
- Van der Schaaf, A. (2020) A comparative study of pedigree and DNA based population analysis methods in the Stabyhoun. BSC thesis Animal Breeding and Genomics, WUR.
- Van Dijk, M. (2024) Inbreeding and relatedness in the Saarloos wolfdog; Use of DNA instead of pedigrees. BSC thesis Animal Breeding and Genomics, WUR.
- Van Lynden, C. (2023) Inbreeding management in the Dutch Shepherd. BSC thesis Animal Breeding and Genomics, WUR.
- Wijnrocx, K., Van Bruggen, L.W.L., Eggelmeijer, W., Noorman, E., Jacques, A., Buys, N., Janssens, S., Mandigers, P.J.J. (2017) Twelve years of chiari-like malformation and syringomyelia scanning in Cavalier King Charles Spaniels in the Netherlands: Towards a more precise phenotype. *PLOS One* 12(9): e0184893. DOI 10.1371/journal.pone.0184893.
- Windig, J.J., (2022) Inteelt en verwantschap in de Hollandse Herder. Centrum voor Genetische Bronnen, Nederland (CGN), Wageningen University & Research, CGN rapport 58.
- Windig, J.J., Doekes, H.P. (2018) Limits to genetic rescue by outcross in pedigree dogs. *J Anim Breed Genet.* 2018;135:238–248.





Wageningen University & Research
Wetenschapswinkel
Postbus 9101
6700 HB Wageningen
T 0317 48 39 08
E wetenschapswinkel@wur.nl
wur.nl/wetenschapswinkel

De missie van Wageningen University & Research is 'To explore the potential of nature to improve the quality of life'. Binnen Wageningen University & Research bundelen Wageningen University en gespecialiseerde onderzoeksinstituten van Stichting Wageningen Research hun krachten om bij te dragen aan de oplossing van belangrijke vragen in het domein van gezonde voeding en leefomgeving. Met ongeveer 30 vestigingen, 7.600 medewerkers (6.700 fte) en 13.100 studenten en ruim 150.000 Leven Lang Leren-deelnemers behoort Wageningen University & Research wereldwijd tot de aansprekende kennisinstellingen binnen haar domein. De integrale benadering van de vraagstukken en de samenwerking tussen verschillende disciplines vormen het hart van de unieke Wageningen aanpak.

