

# **RASGEBONDEN EFFECTEN VAN GONALECTOMIE BIJ DE HOND**

Aantal woorden: 19397

Erinke van der Hoof

Studentennummer: 01103413

Promotor: Prof. dr. Ann Van Soom

Promotor: Prof. dr. Jeroen Dewulf

Onderdeel van de Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad master in de diergeneeskunde

Academiejaar: 2017 – 2018

*Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.*

*Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.*

## VOORWOORD

Graag wil ik een aantal mensen bedanken die een belangrijke rol hebben gespeeld tijdens het tot stand brengen van deze literatuurstudie.

Graag wil ik mijn promotor professor Ann Van Soom bedanken voor de vele input die ze deed en voor het meermaals nalezen van deze masterproef. Ook wil ik mijn copromotor professor Jeroen Dewulf bedanken om de correctheid van de statistiek in deze thesis na te gaan.

Daarnaast wil ik ook mijn vriend bedanken. Door zijn steun en geruststelling zag ik het uiteindelijk zitten om aan deze grote opdracht te beginnen. Naarmate de masterproef vorderde werd het schrijven ervan iets makkelijker, dit heb ik aan zijn geduld en vele uitleg te danken.

Ik wil graag ook mijn broer bedanken voor het nalezen van mijn masterproef, voor de input die hij hierbij deed om het geheel beter en duidelijker te maken en voor de jarenlange steun en motiverende woorden gedurende de gehele studie.

Mijn ouders wil ik ook zeker bedanken. Zij zorgden ervoor dat ik deze studie kon beginnen en dat ik met hun steun en toeverlaat jaar na jaar kon volbrengen.

Als laatste wil ik hierbij mijn eigen hond een dikke knuffel geven, zij is voor mij van kleins af aan een motivatie geweest om überhaupt aan deze studie te beginnen, en deze dan ook, koste wat kost, tot een goed einde te brengen.

## VOORWOORD

SAMENVATTING .....	5
INLEIDING .....	6
LITERATUURSTUDIE .....	7
1 GONADECTOMIE .....	7
1.1 Definitie, situering en prevalentie.....	7
1.2 Probleemstelling.....	8
1.3 Doelstelling.....	9
2 ASSOCIATIE VAN STATISTISCHE GEVENS.....	10
2.1 Relatieve risico .....	10
2.2 Odds ratio .....	10
3 EFFECTEN VAN DE GONADECTOMIE OP LANGERE TERMIJN .....	11
3.1 Neoplasie.....	11
3.1.1 Verhoogde incidentie van neoplasie na gonadectomie .....	12
3.1.2 Verlaagde incidentie van neoplasie na gonadectomie .....	19
3.2 Orthopedische aandoeningen .....	21
3.2.1 Golden retriever .....	21
3.2.2 Labrador retriever .....	22
3.2.3 Duitse herder.....	24
3.3 Urinaire incontinentie .....	25
3.4 Obesitas.....	26
3.5 Levensduur .....	26
3.6 Raceprestatie.....	27
4 DISCUSSIE .....	28
4.1 Neoplasie.....	28
4.1.1 Verhoogde incidentie van neoplasie na gonadectomie .....	28
4.1.2 Verlaagde incidentie van neoplasie na gonadectomie .....	30
4.2 Orthopedische aandoeningen.....	31
4.3 Urinaire incontinentie .....	33
4.4 Obesitas.....	34
4.5 Levensduur .....	34
5 CONCLUSIE .....	35
BIJLAGEN .....	37
REFERENTIELIJST.....	39

## SAMENVATTING

Gonadectomie heeft naast bewezen voordelen ook vele nadelen. Gekonadectomiseerde vizsla's hebben ten opzichte van intacte dieren, respectievelijk 3,5 keer, 4,5 keer en 5 keer meer kans op de ontwikkeling van mastceltumoren, lymfoom/lymfosarcoom en op andere neoplasieën naast mastceltumoren, lymfoom/lymfosarcoom en hemangiosarcoom, en dit steeds ongeacht de leeftijd bij gonadectomie. Gesteriliseerde en na 12 maand gecastreerde vizsla's hebben respectievelijk 9 en 5,5 keer meer kans op het ontwikkelen van hemangiosarcoom. Golden retrievers, gesteriliseerd voor de leeftijd van 6 maand of tussen 2 en 8 jaar, hebben respectievelijk 3 en 5,5 keer meer kans op de ontwikkeling van mastceltumoren. Golden retrievers, gecastreerd tussen de leeftijd van 6 en 11 maand, hebben 3 keer meer kans op de ontwikkeling van lymfoom/lymfosarcoom. Rottweilers, gekonadectomiseerd voor de leeftijd van 1 jaar, hebben 3 tot 4 keer meer kans op de ontwikkeling van osteosarcoom. Neoplasieën bij Labrador retrievers en Duitse herders blijken niet beïnvloed door de gonadectomie. Een mogelijke reden voor deze stijging in prevalenties van neoplasieën na gonadectomie zou zijn dat geslachtshormonen een rol spelen in het behouden van een constant immunologisch toezicht voor kankercellen. Vroege verwijdering van deze geslachtshormonen zou hiermee interfereren.

Gekonadectomiseerde mannelijke golden en vrouwelijke Labrador retrievers hebben 2 tot 3,5 keer meer kans op de ontwikkeling van heupdysplasie. Gekonadectomiseerde golden retrievers en mannelijke Labrador retrievers hebben 3 tot 11 keer meer kans op de ontwikkeling van voorste kruisband rupturen, bij gekonadectomiseerde Duitse herders is die kans 11 tot 14,5 keer verhoogd. Gecastreerde Labrador retrievers hebben 3,5 tot 7 keer meer kans op de ontwikkeling van elleboogdysplasie. Dit alles steeds afhankelijk van de leeftijd op moment van castratie. Castreren/steriliseren vooraleer de groeiplaten volledig gesloten zijn zou de gewrichtsopstelling verstoren en dit zou mogelijk een reden zijn voor de stijging in prevalenties van gewrichtsaandoeningen na gonadectomie. Andere redenen zijn een verhoogde body-conditie-score en een vergrote hoek van het tibiaal plateau na gonadectomie.

Daarnaast beïnvloedt de gonadectomie ook op een positieve manier de ontwikkeling van tumoren van onder meer de melkklier, ovaria, uterus en testis. De gonadectomie oefent ook invloed uit op het urinair en metabool stelsel en op de levensduur. Bij deze aandoeningen zijn rasprevalenties van belang.

**Trefwoorden: gonadectomie - hond - rasprevalentie - neoplasie – orthopedische aandoeningen**

## INLEIDING

Gonadectomie of chirurgische castratie is een ingreep die wereldwijd toegepast wordt in de diergeneeskunde, en dit voornamelijk bij de gezelschapsdieren (McKenzie, 2010). Het is de meest uitgevoerde methode van contraceptie (Van Goethem, 2016) en is per definitie een handeling waarbij de bron van hormonen, die instaat voor het bepalen van de secundaire seksuele kenmerken en die noodzakelijk is voor de voortplanting, onherroepelijk wordt verwijderd (McKenzie, 2010). De gonadectomie wordt toegepast met als primair doel de reproductie te voorkomen. Secundair elimineert dit het risico op reproductieve ziekten in gezelschapsdieren (Zwida en Kutzler, 2016).

Dierenartsen zijn er zich van bewust dat de gonadectomie naast vele voordelen ook vele nadelen met zich meebrengt. Meerdere studies die besproken zullen worden in deze masterproef bewijzen dat er verhoogde risico's verbonden zijn aan de gonadectomie. Er is sprake van onder meer postoperatieve complicaties, gestegen risico's op neoplasieën van verschillende orgaansystemen, gestegen incidenties van musculoskeletale en endocrinologische aandoeningen, gestegen risico's op aandoeningen van het urogenitaalstelsel, metabole problemen zoals obesitas, een positieve of negatieve invloed op de levensduur van het dier en gedragsveranderingen (McKenzie, 2010; Root Kustritz, 2012; Houlihan, 2017).

Op dit moment is het onmogelijk om één aanbeveling te hanteren, wat betreft de gonadectomie, die toepasbaar zou zijn voor alle honden en dus voor alle rassen (Houlihan, 2017). Er zijn namelijk meerdere rasprevalenties beschreven in het verleden, betreffende de invloed van geslachtshormonen op een bepaald ras. Om een rationele, op feiten gebaseerde beslissing te kunnen maken, over het al dan niet castreren van een hond van een bepaald ras en een bepaalde leeftijd, is integratie van bewijsmateriaal uit onderzoeken vereist (McKenzie, 2010). Andere karakteristieken van de individuele patiënt, naast ras en leeftijd, die belangrijk zijn, zijn het geslacht, de genetische eigenschappen, met welk doel het dier gehouden zal worden, de huishoudelijke omgeving, de body-conditie-score, het karakter van het dier en als laatste de eigenaar. Al deze voorgaande factoren moeten in deze vergelijking opgenomen worden (McKenzie, 2010; Root Kustritz, 2012; Houlihan, 2017).

Vele aandoeningen zijn van multifactoriële aard en van de meeste is de etiologie nog niet volledig bekend (Houlihan, 2017). Hierdoor is niet volledig duidelijk welke rol geslachtshormonen nu juist spelen bij deze aandoeningen en of het specifieke ras hierbij een belangrijke rol speelt. Daarom is het steeds moeilijk een gedocumenteerde associatie tussen de gonadectomie en een bepaalde aandoening, over alle rassen heen, als correct aan te nemen voor één specifiek ras. Daarnaast betekenen deze associaties niet steeds een oorzakelijk verband. Hiervoor is gedetailleerder onderzoek nodig wat betreft de gevolgen van aan- of afwezigheid van geslachtshormonen bij een welbepaalde aandoening bij een specifiek ras (Houlihan, 2017). Naast de mogelijke aandoeningen die de gonadectomie beïnvloedt bij een individueel dier, moeten ook de frequentie, de ernst van de aandoening en de mogelijke behandelingen hiervoor in overweging genomen worden wanneer men een beslissing maakt omtrent de gonadectomie.

In stijgende lijn wordt globaal nog steeds de vraag gesteld of deze electieve chirurgische ingreep bij de gezelschapsdieren, en meer specifiek bij een hond van een bepaald ras, al dan niet uitgevoerd zou moeten worden (Root Kustritz, 2007; McKenzie, 2010). De noodzaak en timing van gonadectomie bij honden is nog steeds controversieel en hier bestaat nog geen eenduidigheid over.

Deze literatuurstudie zal zich toespitsen op de rasgebonden effecten van de gonadectomie bij de hond, en dit vooral op effecten op langere termijn. De scope van dit onderzoek beperkt zich tot de problematiek bij de hond, meer specifiek bij de vizsla, rottweiler, golden retriever, Labrador retriever en de Duitse herder. Niet alle bewezen, gedocumenteerde aandoeningen die gerelateerd zijn aan de gonadectomie zullen hierbij besproken worden.

# LITERATUURSTUDIE

## 1 GONADECTOMIE

### 1.1 DEFINITIE, SITUERING EN PREVALENTIE

Gonadectomie of chirurgische castratie is een ingreep die wereldwijd toegepast wordt in de diergeneeskunde, en dit voornamelijk bij gezelschapsdieren (McKenzie, 2010). Het is de meest uitgevoerde methode van contraceptie (Van Goethem, 2016) en is per definitie een handeling waarbij de bron van hormonen, die instaat voor het bepalen van de secundaire seksuele kenmerken en die noodzakelijk is voor de voortplanting, onherroepelijk wordt verwijderd (McKenzie, 2010).

Castratie kan bekomen worden door het wegnemen van de ovaria (ovariëctomie) of testes (orchidectomie). Alternatief is het mogelijk om de ovaria en uterus (ovariorhysterectomie) te verwijderen (Davidson et al., 2004; Reichler, 2009; Root Kustritz, 2012). Sterilisatie kan bekomen worden door salpingectomie en vasectomie. Deze verhinderen enkel het vermogen tot voortplanting, maar niet de productie van geslachtshormonen. De prevalentie van aandoeningen of het vertonen van seksueel gedrag, veroorzaakt door geslachtshormonen, worden niet beïnvloed (Reichler, 2009).

Gonadectomie wordt toegepast met als primaire doel de reproductie te voorkomen, maar beïnvloedt daarnaast mogelijk ook nog fysieke en gedragseigenschappen (McKenzie, 2010). Secundair elimineert de gonadectomie het risico op genitale pathologie bij gezelschapsdieren (Zwida en Kutzler, 2016). Hieronder verstaat men onder andere pyometra en mammatumoren bij vrouwelijke dieren en testiculaire neoplasie en prostaataandoeningen bij mannelijke dieren (Root Kustritz, 2012, Sundburg et al., 2016). Root Kustritz (2012) vermeldt ook het volgende: "Aan de gonadectomie zijn nog andere voordelen gelinkt, namelijk een vermindering in drachtigheids- en partusgerelateerde aandoeningen zoals metritis, mastitis en dystocie, een afname in hormoongeassocieerde aandoeningen zoals vaginale prolaps bij de teef en mammaire hypertrofie bij de kattin en een afname in ongewenst seksueel gedrag". Daarnaast wordt gonadectomie ook gezien als een teken van verantwoordelijkheid opnemen bij het bezit van een huisdier (Torres de la Riva et al., 2013).

Trevejo et al. (2011) stelden vast dat, ondanks de vele voordelen, er meerdere redenen zijn waarom eigenaars ervoor kiezen hun huisdier niet te laten castreren. Dit zijn onder meer mogelijke negatieve bewezen gevolgen van de castratie (obesitas, chirurgische complicaties, verhoogde risico's op neoplasieën etc.), de kost van de ingreep, de wens om met het dier te fokken, persoonlijke overtuigingen (een "pijnlijke en onnodige ingreep") of verwaarlozing. Dit leidt snel tot overpopulatie van de gezelschapsdieren, vooral bij katten (New et al., 2004; Root Kustritz, 2012; Van Goethem, 2016). Dierenartsen promoten contraceptie hierdoor voornamelijk om maatschappelijke redenen, omdat overpopulatie een ernstig probleem is dat vaak resulteert in het achterlaten van huisdieren, overvolle asielen en in sommige gevallen tot euthanasie van ongewenste huisdieren (Trevejo et al., 2011; Van Goethem, 2016).

Van Goethem (2016) vermeldt dat een tweede maatschappelijke reden voor het uitvoeren van de gonadectomie rasverbetering is en dat selectieve gonadectomie wordt uitgevoerd om verspreiding tegen te gaan van slechte genetische eigenschappen zoals allergieën, arthritis, brachycefale obstructief syndroom, erfelijke epilepsie, hartziekten, cryptorchidie, umbilicale hernia, medicatie gevoeligheid en oogziekten. Van Goethem (2016) vermeldt ook dat het de gemeenschappelijke verantwoordelijkheid is van de dierenartsen en fokkers om aangetaste dieren te herkennen en deze op deze manier te elimineren uit de genenpool.

Uit drie studies uit 2011, 2012 en 2016 blijkt dat in de Verenigde Staten van Amerika op het moment van het onderzoek 64% van de honden gecastreerd en dus 36% intact was (Trevejo et al., 2011; Root Kustritz, 2012, Sundburg et al., 2016). Volgens een ander onderzoek van Hart et al. (2016) is

ondertussen 83% van de hondenpopulatie in de Verenigde Staten gecastreerd. Electieve gonadectomie wordt er dan ook routinematig toegepast als een middel om de overpopulatie van gezelschapsdieren tegen te gaan (Howe, 2015). Dit contrasteert met de attitudes in vele Europese landen, regio's en gemeenschappen, waar gonadectomie meestal vermeden wordt en niet algemeen gepromoot wordt door diergezondheidsautoriteiten (Torres de la Riva et al., 2013; Hart et al., 2014). Dit blijkt uit een studie van Sallander et al. (2001), waarin 99% van de honden in Zweden intact bevonden werden. De auteurs vermelden ook dat tot 1988 castratie van honden enkel toegelaten werd omwille van medische redenen en de traditie om honden niet te castreren voortgezet werd.

## 1.2 PROBLEEMSTELLING

Dierenartsen zijn er zich van bewust dat gonadectomie naast vele voordelen ook vele nadelen met zich meebrengt. Meerdere studies bewijzen dat er verhoogde risico's en gevolgen verbonden zijn aan de gonadectomie (Ru et al., 1997; Sorenmo et al., 2000; Cooley et al., 2002; Dobson, 2013; Lefebvre et al., 2013; Torres de la Riva et al., 2013; Hart et al., 2014; Zink et al., 2014; Hart et al., 2016; Sundburg et al., 2016). Er zijn postoperatieve complicaties, een verhoogd risico op neoplasie van verschillende orgaansystemen, een verhoogde incidentie van sommige musculoskeletale en endocrinologische aandoeningen, een verhoogde kans op aandoeningen van het urogenitaalstelsel, metabole problemen zoals obesitas, invloed op de levensduur van het dier en gedragsveranderingen (McKenzie, 2010; Root Kustritz, 2012; Houlihan, 2017).

Eigenaars hebben samen met dierenartsen en fokkers sterke opinies wat betreft castratie. Deze zijn vaak gebaseerd op traditie, gewoonte, roddels of misconcepties (McKenzie, 2010). Volgens McKenzie (2010) is integratie van bewijsmateriaal uit onderzoeken vereist om een rationele, op feiten gebaseerde beslissing te kunnen maken over het al dan niet castreren van een hond van een bepaald ras en een bepaalde leeftijd. Deze beslissing dient gemaakt te worden met inachtneming van de voordelen en de risico's van deze procedure, samen met de klinische expertises van de dierenartsen. Ook de karakteristieken van de individuele patiënt, met betrekking tot de leeftijd, het ras, het geslacht, genetische eigenschappen, met welk doel het dier gehouden zal worden, de huishoudelijke omgeving, de body-conditie-score, het karakter van het dier en als laatste de eigenaar, moeten in deze vergelijking opgenomen worden (McKenzie, 2010; Houlihan, 2017). Alle voorgenoemde factoren dienen geïncorporeerd te worden in de beslissing om al dan niet een hond van een bepaald ras deze electieve ingreep te laten ondergaan (Root Kustritz, 2012; Houlihan, 2017).

Op dit moment is het niet mogelijk om één aanbeveling te hanteren, wat betreft gonadectomie, die toepasbaar zou zijn voor alle honden en dus voor alle rassen (Houlihan, 2017). Het is immers onmogelijk de uitkomst van de gonadectomie precies te voorspellen voor elk individueel huisdier (McKenzie, 2010). Hoffman et al. (2013) vermelden "De gedomesticeerde hond vertoont rasgebonden, fenotypische variatie, niet alleen in morfologie en gedrag, maar ook wat betreft aandoeningen en dus mogelijke doodsoorzaken." Zo bestaan er rasprevalenties beschreven voor meerdere aandoeningen als gevolg van de gonadectomie. Naast deze rasprevalenties zijn er nog een groot aantal voorgenoemde factoren die de gevolgen van gonadectomie kunnen beïnvloeden.

We kunnen concluderen dat de meeste aandoeningen van multifactoriële aard zijn. De etiologie van vele aandoeningen is niet definitief bekend, waardoor niet duidelijk is welke rol sekshormonen nu juist spelen bij deze aandoeningen. Dit interfereert met de verklaring voor de associatie tussen gonadectomie en een bepaalde aandoening. Daarnaast indiceert een associatie niet steeds een oorzakelijk verband. Er is gedetailleerder onderzoek nodig naar de gevolgen van aan- of afwezigheid van sekshormonen bij een welbepaalde aandoening (Houlihan, 2017).

Naast de mogelijke effecten die de gonadectomie teweeg zal brengen bij een individueel dier en de frequentie hiervan, moeten ook de ernst van de aandoening en de beschikbaarheid van effectieve behandelingen in overweging genomen worden wanneer men de voor- en nadelen van de



gonadectomie beschrijft. Wanneer de frequentie van een gemakkelijk te behandelen aandoening, zoals bijvoorbeeld urinaire incontinentie, stijgt ten gevolge van de gonadectomie, dan weegt dit nadeel niet op ten opzichte van het voordeel om het dier te beschermen tegenover de ontwikkeling van melkkliertumoren (Houlihan, 2017).

### 1.3 DOELSTELLING

Zink et al. (2014) vermelden dat dierenartsen, fokkers en eigenaars een bijzondere interesse hebben in de gezondheid van raszuivere honden. Het inschatten van het risico op diverse aandoeningen in een bepaald ras kan nuttig zijn voor het bepalen van de meest efficiënte diagnostiek die toepasbaar is bij een individuele patiënt. Daarnaast kan deze kennis andere factoren identificeren die kunnen bijdragen aan of gepaard gaan met deze ziekte toestanden. Het kan er ook voor zorgen dat nationale fokkers en rasclubs onderzoeken over de meest voorkomende aandoeningen die hun specifieke rashond aanbelangen financieren. Deze informatie kan fokkers dan begeleiden in hun selectie van toekomstige fokhonden en bij het testen op een genetische aanleg voor bepaalde aandoeningen. De resultaten van dergelijke onderzoeken kan bovendien gebruikt worden om het publiek te informeren omtrent gezondheidsproblemen die kunnen optreden wanneer dit bepaalde ras aangekocht of geadopteerd wordt.

Een tweede doel van deze onderzoeken is om de effecten van gonadectomie na te gaan op verschillende aandoeningen in een bepaald ras en daarbij een onderscheid te maken tussen mannelijke en vrouwelijke dieren, en dit steeds met intacte dieren als controlegroep. Dit is belangrijke informatie, aangezien de gonadectomie het normale fysiologische effect van de gonadale hormonen op multipale orgaansystemen verstoort (Torres de la Riva et al., 2013). De gevolgen hiervan zijn waar te nemen als verhoogde of verlaagde risico's op verschillende aandoeningen, zoals onder meer neoplasie, orthopedische problemen en metabole problemen (McKenzie, 2010; Houlihan, 2017). McKenzie (2010) vermeldt dat epidemiologisch onderzoek in het verleden reeds meerdere voor- en nadelen geïdentificeerd en geassocieerd heeft met de gonadectomie, maar dat een definitief causaal verband tussen deze gevolgen en de gonadectomie niet bevestigd kan worden zonder consistent bewijs uit meerdere studies, die dan ook nog een voldoende grootte en kwaliteit moeten bieden.

Het doel van deze literatuurstudie is een overzicht te creëren van de rasgebonden effecten die de gonadectomie uitoefent, en dit meer specifiek gericht op een aantal rassen die veel voorkomen in het gezinsleven in België. Hierbij zullen meerdere aandoeningen besproken worden, zoals onder meer neoplasie, orthopedische aandoeningen en urinaire incontinentie. Niet alle bewezen, gedocumenteerde aandoeningen die gerelateerd zijn aan de gonadectomie zullen hierbij besproken kunnen worden.

## 2 ASSOCIATIE VAN STATISTISCHE GEVENS

Om aan de hand van de resultaten van de verschillende onderzoeken een verband of associatie te kunnen aantonen, worden maatstaven van associatie gebruikt. Meer bepaald betekent dit dat er bepaalde analyses uitgevoerd dienen te worden om te kunnen nagaan of een mogelijke risicofactor, in dit geval de gonadectomie, werkelijk geassocieerd is met een verhoging van de frequentie van het optreden van bepaalde aandoeningen. Het is in theorie mogelijk het verschil van de ziektefrequenties te berekenen tussen de groep blootgesteld aan de risicofactor en de groep die niet blootgesteld werd aan de risicofactor. In werkelijkheid wordt echter vaak gewerkt met ratio's van ziektefrequenties (Dewulf 2017). De gebruikte maatstaven voor associatie in deze onderzoeken zijn het relatieve risico (RR) en de odds ratio (OR).

### 2.1 RELATIEVE RISICO

Het relatieve risico is volgens Dewulf (2017) “de verhouding van de incidentie van de ziekte bij dieren blootgesteld aan de risicofactor (teller) versus de incidentie bij dieren die niet blootgesteld werden aan de risicofactor (noemer).  $RR = I_e/I_o$ . Het relatieve risico is de maat voor de sterkte van het verband tussen de bestudeerde factor en de bestudeerde ziekte.” De interpretatie van deze maatstaf wordt in tabel 1 beschreven (Dewulf, 2017).

Tabel 1: Interpretatie van het relatieve risico (RR) (Naar: Dewulf, 2017)

RR waarde	Associatie
RR = 1	Er bestaat geen verband tussen de risicofactor en de ziekte
RR < 1	Er bestaat een negatief verband tussen de risicofactor en de ziekte (beschermende factor of verlaagd risico)
RR > 1	Er bestaat een positief verband tussen de risicofactor en de ziekte (risicofactor of verhoogd risico)

Dewulf (2017) vermeldt dat het relatieve risico enkel berekend kan worden wanneer incidentiecijfers beschikbaar zijn. Hij vermeldt ook dat de waarde bekomen voor dit relatieve risico een schatting is van de werkelijke waarde, die steeds beïnvloed wordt door toeval. De resultaten zijn immers gebaseerd op een steekproef en niet op de volledige hondenpopulatie. Dewulf (2017) zegt ook dat, om de mate van onzekerheid van de schatting van het relatieve risico weer te geven, er een betrouwbaarheidsinterval berekend moet worden rond de geschatte waarde van het relatieve risico. Deze betrouwbaarheidsintervallen zullen ook steeds vermeld worden bij de weergegeven RR waarden. Het belang van een verhoogd relatieve risico moet mee beschouwd worden in verhouding tot het voorkomen van een bepaalde aandoening (Houlihan, 2017).

### 2.2 ODDS RATIO

Als alternatief voor het berekenen van het effect van een risicofactor op de frequentie van een bepaalde ziekte, kan de odds ratio (OR) berekend worden. De odds ratio is volgens Dewulf (2017) “een ratio (geen proportie) van twee odds. De odds van een gebeurtenis is de kans dat die gebeurtenis zich voordoet gedeeld door de kans dat die gebeurtenis zich niet voordoet.” Specifiek betekent dit dat de odds voor blootstelling aan de risicofactor, hier de gonadectomie, bij de zieke dieren gedeeld wordt door de odds voor blootstelling aan de risicofactor bij de niet-zieke dieren. Aangezien er voor het begrip ‘odds ratio’ in het Nederlands geen goede vertaling bestaat, zal hier steeds de term ‘kans’ gebruikt worden, alhoewel dit dus niet de precieze betekenis weergeeft. De interpretatie van deze maatstaf wordt in tabel 2 beschreven (Dewulf, 2017).

Tabel 2: Interpretatie van de odds ratio (OR) (Naar: Dewulf, 2017)

OR waarde	Associatie
OR = 1	De risicofactor heeft geen invloed op de kans van ontwikkeling van de aandoening
OR < 1	Er bestaat een negatief verband tussen de risicofactor en de ziekte (beschermende factor of verlaagde kans op de ontwikkeling van de aandoening)
OR > 1	Er bestaat een positief verband tussen de risicofactor en de ziekte (risicofactor of verhoogde kans op de ontwikkeling van de aandoening)

In hieronder vermelde onderzoeken staan resultaten weergegeven in zowel RR als OR. Deze resultaten kunnen echter niet omgerekend worden, zodat ze in eenzelfde term vergeleken kunnen worden, omdat we de ruwe data van het onderzoek meestal niet kennen.

### 3 EFFECTEN VAN DE GONADECTOMIE OP LANGERE TERMIJN

#### 3.1 NEOPLASIE

De laatste jaren is er een verhoogde interesse in het antwoord op de vraag welke gevolgen de gonadectomie heeft op langere termijn, en dit op de incidentie van bepaalde ziekten, meer specifiek bij de hond, en nog specifiek, bij een bepaald ras (Smith, 2014). Neoplasie is een van de veelbesproken aandoeningen met verhoogde kans op voorkomen na gonadectomie (Spain et al., 2004; Kim et al., 2006; Torres de la Riva et al., 2013; Zink et al., 2014).

Neoplasie is een veelvoorkomend algemeen probleem bij honden en vertegenwoordigt een belangrijke oorzaak van morbiditeit en sterfgevallen bij gezelschapsdieren (Dobson, 2013; Houlihan, 2017). Alhoewel alle rassen en kruisingen aangetast kunnen worden, valt het op dat welbepaalde rassen een verhoogd risico vertonen op bepaalde types van neoplasieën. Dit suggereert een onderliggende genetische predispositie wat betreft vatbaarheid en met als gevolg dus een rasprevalentie. Daarnaast wordt gesteld dat het signalement van de honden die zich presenteren met welbepaalde tumortypes, ook geassocieerd is met een geslachtsprevalentie, welke een hormonale invloed impliceert (Smith, 2014). Smith (2014) vermeldt dat geslachtshormonen normaal gezien meerdere weefsels in het lichaam beïnvloeden en dat er hormoonreceptoren aanwezig zijn in een aantal neoplasieën bij de hond en kat. Dit heeft als gevolg dat sommige neoplasieën meer tot uiting komen bij een bepaald geslacht. Smith (2014) en Houlihan (2017) vermelden ook dat de toediening van exogene hormonen geassocieerd is met de ontwikkeling van bepaalde tumoren, exogene progesterontoeediening wordt namelijk geassocieerd met de ontwikkeling van maligne melkkliertumoren. Naast voorgenoemde ras- en geslachtsprevalentie bestaan er nog andere factoren die bijdragen tot de ontwikkeling van neoplasie. Deze bevatten, maar zijn niet gelimiteerd tot, genetische predispositie, leeftijd, virale infectie, omgeving, chronische ontsteking en reproductiestatus (Houlihan, 2017).

Gonadectomie heeft het potentieel om de incidentie van bepaalde aandoeningen op te drijven, en andere dan weer af te zwakken. Wanneer de voor- en nadelen van gonadectomie, met betrekking tot neoplasie, geëvalueerd worden, moeten zowel de prevalentie als de morbiditeit en mortaliteit voor elke neoplastische aandoening in overweging genomen worden, dit specifiek voor de honden, en nog specifiek, voor een bepaald ras. Enkel op deze manier kan een zo'n volledig mogelijk beeld gecreëerd worden (Houlihan, 2017).

Het onderzoek van Smith (2014) leverde interessante resultaten op over de mogelijke rol die geslachtshormonen spelen bij de ontwikkeling van neoplasie in een bepaald ras (tabel 3) (Smith, 2014).

Tabel 3: Tumor types die mogelijk beïnvloed worden door gonadectomie met bijhorende rasprevalenties (Naar: Smith, 2014).

<b>Tumoren met verhoogd risico na castratie (mannelijke dieren)</b>	
Cardiale tumoren	Alle
Osteosarcoom	Alle, raszuivere honden, rottweilers (<1j oud bij castratie)
Prostaattumoren (carcinoom, adenocarcinoom, transitioneel celcarcinoom)	Alle
Transitioneel celcarcinoom urineblaas	Alle
Lymfoom	Alle, golden retriever (<1j oud bij castratie)
<b>Tumoren met verlaagd risico na castratie (mannelijke dieren)</b>	
Testiculaire tumoren	Alle
<b>Tumoren met verhoogd risico na sterilisatie (vrouwelijke dieren)</b>	
Cardiale tumoren	Alle
Cardiaal hemangiosarcoom	Alle
Osteosarcoom	Raszuivere honden, rottweilers (<1j oud bij castratie)
Milt hemangiosarcoom	Alle, vizsla, golden retriever (>1j oud bij castratie)
Mastceltumoren	Alle, vizsla, golden retriever
Lymfoom	Alle
<b>Tumoren met verlaagd risico na sterilisatie (vrouwelijke dieren)</b>	
Ovariële tumoren	Alle
Uteriene tumoren	Alle
Melkkliertumoren (met castratie voor de 3 <sup>e</sup> oestrus)	Alle

### 3.1.1 Verhoogde incidentie van neoplasie na gonadectomie

Hieronder wordt een overzicht gegeven van een aantal rassen die volgens verschillende onderzoeken van o.a. Cooley et al. (2002); Torres de la Riva et al. (2013); Zink et al. (2014); Hart et al. (2014); Hart et al. (2016); Houlihan (2017) een verhoogde incidentie vertonen van bepaalde tumoren na gonadectomie. Het gaat hier over mastceltumoren, hemangiosarcoom, lymfoom/lymfosarcoom en osteosarcoom.

#### 3.1.1.1 Vizsla

In 2008 werd een gezondheidsenquête opgesteld om de algemene gezondheid bij vizsla's in de Verenigde Staten na te gaan. Deze enquête identificeerde neoplasieën en gedragsstoornissen als de aandoeningen met de hoogste prevalentie in dit specifieke ras. Mastceltumoren, hemangiosarcoom en lymfoom/lymfosarcoom bleken de meest voorkomende types van neoplasie te zijn. De prevalentie van mastceltumoren in deze groep, bestaande uit 2505 vizsla's, bedraagt 5,9% waarvan 2,5% bij de intacte dieren en 8,5% bij de ggonadectomiseerde dieren. De prevalentie van hemangiosarcoom in deze groep bedraagt 2,8% waarvan 1,3% bij de intacte dieren en 4,1% bij de ggonadectomiseerde dieren. De prevalentie van lymfoom/lymfosarcoom in deze groep bedraagt 1,9% waarvan 0,7% bij de intacte dieren en 2,7% bij de ggonadectomiseerde dieren (Zink et al., 2014). De prevalentie van ten minste één neoplasie bedraagt in deze groep van zowel mannelijke als vrouwelijke vizsla's 24,1% (Zink et al., 2014). Een samenvatting van deze bevindingen wordt weergegeven in de overzichtstabel in bijlage 2.

In het verleden werden al eerder associaties aangetoond tussen gonadectomie en een verhoogd risico op verschillende types van neoplasie, en dit bij verschillende rassen (Ru et al., 1997; Cooley et al., 2002; Sanborn, 2007; Dobson, 2013; Torres de la Riva et al., 2013; Hart et al., 2014; Smith, 2014; Zink et al.,

2014; Hart et al., 2016). Zink et al. (2014)<sup>1</sup> onderzochten alle resultaten in deze enquête over de vizsla zorgvuldig om mogelijke associaties tussen de gonadectomie en allerlei types van neoplasie aan te tonen. Ook werd onderzocht of er een verschil in vatbaarheid voor deze neoplasieën aan te tonen is bij enerzijds mannelijke en vrouwelijke dieren in het algemeen en anderzijds bij mannelijke en vrouwelijke dieren na gonadectomie. In dit specifieke onderzoek werd ook onderzocht of er een associatie bestaat tussen de leeftijd waarop de gonadectomie plaatsvindt en ontwikkeling van deze neoplasieën. Dit is vooral van belang voor vrouwelijke dieren, die een groter risico lopen op melkkliertumoren en pyometra wanneer deze langer intact blijven (Zink et al., 2014).

#### 3.1.1.1.1 Mastceltumoren

In de eerste plaats bleek de kans op de ontwikkeling van mastceltumoren voor mannelijke en vrouwelijke dieren niet significant verschillend. Daarnaast bleek de kans op de ontwikkeling van mastceltumoren bij ggonadectomiseerde dieren significant ( $P < 0,001$ ) hoger (3,5 keer) te zijn dan het risico bij intacte honden, en dit bij elke leeftijdscategorie waarop de gonadectomie plaatsvond (<6 maand, 7-12 maand, >12 maand). Ten slotte gaf het onderzoek aan dat de leeftijd bij diagnose van mastceltumoren significant lager is bij ggonadectomiseerde dieren dan bij intacte honden ( $P < 0,024$ ). Bij deze laatste associatie werd geen significant verschil geobserveerd tussen mannelijke en vrouwelijke dieren (Zink et al., 2014). Een samenvatting wordt weergegeven in de overzichtstabel in bijlage 1.

#### 3.1.1.1.2 Hemangiosarcoom

De kans op de ontwikkeling van hemangiosarcoom bij gesteriliseerde vrouwelijke dieren is significant ( $P < 0,001$ ) hoger (9 keer) dan de kans bij intacte vrouwelijke dieren. Daarnaast bleek de kans op de ontwikkeling van hemangiosarcoom bij vrouwelijke dieren gesteriliseerd op een leeftijd <12 maand of >12 maand significant hoger (respectievelijk 6 keer ( $P < 0,006$ ) en 11,5 keer ( $P < 0,001$ )) te zijn dan bij vrouwelijke intacte dieren. Vervolgens bleek de kans op de ontwikkeling van hemangiosarcoom bij mannelijke dieren gecastreerd op een leeftijd van <12 maand niet significant hoger te zijn dan bij intacte mannelijke dieren. De kans op de ontwikkeling van hemangiosarcoom bij mannelijke dieren gecastreerd op een leeftijd van >12 maand bleek evenwel significant ( $P < 0,009$ ) hoger (5,3 keer) te zijn dan bij intacte mannelijke dieren. Ten slotte werd geen significant verschil geobserveerd tussen de leeftijd waarop hemangiosarcoom gediagnostiseerd werd bij ggonadectomiseerde dieren en de leeftijd bij intacte dieren. Bij deze laatste associatie werd geen significant verschil geobserveerd tussen mannelijke en vrouwelijke dieren (Zink et al., 2014). Een samenvatting wordt weergegeven in de overzichtstabel in bijlage 1.

#### 3.1.1.1.3 Lymfoom/ lymfosarcoom

De kans op de ontwikkeling van lymfoom/lymfosarcoom voor mannelijke en vrouwelijke dieren bleek niet significant verschillend. Daarnaast bleek de kans op de ontwikkeling van lymfoom/lymfosarcoom voor ggonadectomiseerde dieren significant ( $P < 0,001$ ) hoger (4,3 keer) dan de kans voor intacte dieren, en dit bij elke leeftijdscategorie (<6 maand, 7-12 maand, >12 maand). Ten slotte werd geen significant verschil geobserveerd tussen het de leeftijd waarop lymfoom/lymfosarcoom gediagnostiseerd werd bij ggonadectomiseerde dieren en de leeftijd bij intacte dieren. Bij deze laatste

---

<sup>1</sup> Gibbons, T.A., Rieger, H.R., 2008. "Vizsla Club of America Welfare Foundation 2008 Health Survey." [http://vcaweb.org/download/Vizsla-Health-Survey-Analysis\\_Final-V3.pdf](http://vcaweb.org/download/Vizsla-Health-Survey-Analysis_Final-V3.pdf) (geconsulteerd op 12/05/2018)

associatie werd geen significant verschil geobserveerd tussen mannelijke en vrouwelijke dieren (Zink et al., 2014). Een samenvatting wordt weergegeven in de overzichtstabel in bijlage 1.

#### 3.1.1.1.4 Andere neoplasieën

De kans op de ontwikkeling van neoplasieën, andere dan mastceltumoren, hemangiosarcoom en lymfoom/lymfosarcoom, bleek voor mannelijke en vrouwelijke dieren niet significant verschillend te zijn. Daarnaast bleek de kans op de ontwikkeling van deze neoplasieën voor ggonadectomiseerde dieren significant ( $P < 0,001$ ) hoger (5 keer) dan de kans voor intacte dieren, en dit bij elke leeftijdscategorie (<6 maand, 7-12 maand, >12 maand). Als laatste resultaat gaf het onderzoek aan dat hoe jonger het dier was op het tijdstip van de gonadectomie, hoe vroeger de diagnose van alle neoplasieën, andere dan mastceltumoren, hemangiosarcoom en lymfoom/lymfosarcoom gesteld werd ( $P < 0,001$ ). Er werd geen significant verschil gezien tussen de leeftijd bij diagnose van andere neoplasieën bij mannelijke dieren en vrouwelijke dieren (Zink et al., 2014). Een samenvatting wordt weergegeven in de overzichtstabel in bijlage 1.

#### 3.1.1.1.5 Alle neoplasieën gecombineerd

Resultaten toonden aan dat er geen significant verschil is tussen de kans op de ontwikkeling van alle neoplasieën gecombineerd bij mannelijke dieren en bij vrouwelijke dieren. Daarnaast werd wel geobserveerd dat de kans op de ontwikkeling van alle neoplasieën gecombineerd bij gesteriliseerde vrouwelijke dieren significant ( $P < 0,001$ ) hoger (6,5 keer) is dan bij intacte vrouwelijke dieren. Ook werd vastgesteld dat de kans op de ontwikkeling van alle neoplasieën gecombineerd bij gecastreerde mannelijke dieren significant ( $P < 0,001$ ) hoger (3,6 keer) is dan voor intacte mannelijke dieren. Dieren ggonadectomiseerd op de leeftijd van <6 maand, 7-12 maand of >12 maand, hebben een significant ( $P < 0,001$ ) hogere kans op de ontwikkeling van alle neoplasieën gecombineerd dan intacte dieren. Als laatste resultaat gaf het onderzoek aan dat hoe jonger het dier was op het tijdstip van de gonadectomie, hoe jonger het dier was bij de diagnose van alle neoplasieën gecombineerd ( $P < 0,001$ ). Er werd geen significant verschil gezien tussen de leeftijd bij diagnose van alle neoplasieën gecombineerd bij mannelijke dieren en vrouwelijke dieren (Zink et al., 2014). Een samenvatting wordt weergegeven in de overzichtstabel in bijlage 1.

#### 3.1.1.2 Golden retriever

De prevalentie of het voorkomen van ten minste één neoplasie bij intacte mannelijke golden retrievers bedraagt 11%. Wanneer gecastreerd wordt voor de leeftijd van 6 maand of tussen 6 en 11 maand stijgt deze prevalentie van ten minste één neoplasie naar 15% en 17% respectievelijk. Deze stijging is evenwel niet significant bevonden (Hart et al., 2014). De prevalentie van ten minste één neoplasie bij intacte vrouwelijke golden retrievers bedraagt 3%. Wanneer deze honden gesteriliseerd worden na de leeftijd van 6 maand stijgt deze prevalentie naar 8-14%, dit naargelang de leeftijdscategorie. Dit betekent een 3-4 keer hoger risico op het ontwikkelen van ten minste één neoplasie. Wanneer deze leeftijdscategorieën gecombineerd worden en als één gegeven worden beschouwd, is deze stijging in prevalentie van ten minste één neoplasie significant ( $P = 0,049$ ) (Hart et al., 2014).

In dit onderzoek van Hart et al. (2014) betreffende 1015 golden retrievers is de prevalentie van mastceltumoren 2,8% waarvan 2% bij de intacte dieren en 3,2% bij de ggonadectomiseerde dieren. De prevalentie van hemangiosarcoom in deze groep is 2,3% waarvan 2,6% bij de intacte dieren en 2,1% bij de ggonadectomiseerde dieren. De prevalentie van lymfoom/lymfosarcoom in deze groep is 4,7% waarvan 3,1% bij de intacte dieren en 5,8% bij de ggonadectomiseerde dieren. Een samenvatting van deze bevindingen wordt weergegeven in de overzichtstabel in bijlage 2.

In een voorgaand onderzoek van Torres de la Riva et al. (2013) naar bepaalde neoplasieën en gewrichtsaandoeningen bij de golden retriever maakten zij steeds een onderscheid tussen vroege gonadectomie (<12 maand) en late gonadectomie (>12 maand). Hart et al. (2014) werkten ook met deze data maar gebruikten meerdere leeftijdscategorieën waarop de gonadectomie toegepast werd, namelijk <6 maand, 6-11 maand, 12-23 maand en 2-8 jaar. Hart et al., (2014) trachtten zo een gedetailleerder overzicht te creëren van de resultaten.

### 3.1.1.2.1 Lymfosarcoom

De prevalentie van lymfoom/lymfosarcoom bij de intacte mannelijke golden retriever bedraagt 4%. Wanneer deze honden gecastreerd worden tussen 6 en 11 maand is deze prevalentie met 11,5% significant ( $P=0,007$ ) hoger (2,9 keer) ten opzichte van de intacte mannelijke dieren. De prevalentie van lymfoom/lymfosarcoom bij de intacte vrouwelijke golden retriever bedraagt 1,8%. Wanneer deze honden gesteriliseerd worden tussen 6 en 11 maand is deze prevalentie met 11% significant ( $P=0,014$ ) hoger (6 keer) ten opzicht van de intacte vrouwelijke dieren. De gemiddelde leeftijd waarbij lymfosarcoom optreedt bij de mannelijke en vrouwelijke golden retriever is 5,5 jaar (Hart et al., 2014). Een samenvatting wordt weergegeven in tabellen 4 en 5 (Hart et al., 2014).

Tabel 4: Aantal mannelijke golden retrievers gediagnosticeerd met LSA (lymfosarcoom) bij elke leeftijdscategorie waarin de dieren ggonadectomiseerd werden (Naar: Hart et al., 2014).

Mannelijke dieren	Totaal aantal	Intact	<6 maand	6-11 maand	12-23 maand	2-8 jaar
	536	226	89	122	41	58
Lymfosarcoom		9	6	14	0	0
% aangetast		4%	6,7%	11,5%	0%	0%
P waarde				0,007		

Tabel 5: Aantal vrouwelijke golden retrievers gediagnosticeerd met LSA (lymfosarcoom) bij elke leeftijdscategorie waarin de dieren ggonadectomiseerd werden (Naar: Hart et al., 2014).

Vrouwelijke dieren	Totaal aantal	Intact	<6 maand	6-11 maand	12-23 maand	2-8 jaar
	462	166	98	82	32	84
Lymfosarcoom		3	4	9	2	1
% aangetast		1,8%	4,1%	11%	6,3%	1,2%
P waarde				0,014		

### 3.1.1.2.2 Mastceltumoren

Mastceltumoren kwamen in het onderzoek van Torres de la Riva et al. (2013) en Hart et al. (2014) bij intacte vrouwelijke dieren niet voor. Hiervoor kon dus geen relatieve risico berekend worden aangezien het relatieve risico niet vast te stellen is wanneer een van de vergelijkingsgroepen geen aangetaste dieren inhoudt. Wel was er een verschil op te merken tussen het voorkomen van mastceltumoren bij de intacte vrouwelijke dieren en gesteriliseerde dieren. Wanneer deze gesteriliseerd werden tussen 2 en 8 jaar werd een significante ( $P=0,013$ ) stijging gezien ten opzicht van de intacte vrouwelijke golden retrievers. De gemiddelde leeftijd van ontstaan van mastceltumoren voor vroeg en laat gecastreerde dieren is respectievelijk 6,2 jaar en 6,5 jaar. Bij de mannelijke dieren werd geen significant verschil opgemerkt tussen het verkrijgen van mastceltumoren bij gecastreerde en intacte dieren. De gemiddelde leeftijd waarbij mastceltumoren optreden bij vrouwelijke dieren is 6,5 jaar. Een samenvatting wordt weergegeven in tabel 6 (Hart et al., 2014).

Tabel 6: Aantal vrouwelijke golden retrievers gediagnosticeerd met MCT (mastceltumoren) bij elke leeftijdscategorie waarin de dieren ggonadectomiseerd werden (Naar: Torres de la Riva et al, 2013).

Vrouwelijke dieren	Totaal aantal	Intact	<6 maand	6-11 maand	12-23 maand	2-8 jaar
	468	165	102	81	32	88
Mastceltumoren		0	3	1	1	5
% aangetast		0%	3%	1,2%	3,1%	5,7%
P waarde						0,013

### 3.1.1.2.3 Hemangiosarcoom

De onderzoeken van Torres de la Riva et al. (2013) en Hart et al. (2014) onthullen dat ondanks het feit dat de prevalentie van hemangiosarcoom steeg wanneer gesteriliseerd werd na de leeftijd van 1 jaar, deze stijging ten opzicht van de intacte vrouwelijke dieren niet significant bevonden werd. De gemiddelde leeftijd waarbij hemangiosarcoom optreedt bij vrouwelijke dieren is 6,5 jaar (Hart et al., 2014).

### 3.1.1.3 Labrador retriever

De neoplasieën in acht genomen in het onderzoek betreffende de labrador retriever zijn: lymfosarcoom, mastceltumoren en hemangiosarcoom.

De bovenstaande studie over de golden retriever wierp een paar belangrijke vragen op over rasverschillen bij de gevolgen van de gonadectomie. Deze zijn voornamelijk relevant voor fokkers en eigenaars, zodat deze kunnen beslissen wanneer ze hun huisdier zullen castreren. De studie van Hart et al. (2014) gebruikte dezelfde datapool als Torres de la Riva et al. (2013) en ging de effecten van gonadectomie na bij de labrador retriever en vergeleek deze met de golden retriever. Van de labrador retriever is bekend dat ze minder vatbaar zijn voor neoplasieën, waardoor duidelijke verschillen verwacht werden in vergelijking met de golden retriever (Hart et al., 2014).

De prevalentie van ten minste één neoplasie bij de mannelijke intacte labrador retrievers bedraagt 4,6%. Castratie, tijdens welke leeftijdscategorie dan ook, is niet geassocieerd met een stijging in prevalentie van neoplasie bij mannelijke dieren. De prevalentie van ten minste één neoplasie bij de vrouwelijke intacte labrador retrievers bedraagt 3,2%. Enkel wanneer deze dieren gesteriliseerd werden tussen 2 en 8 jaar, steeg deze prevalentie tot 5,6%. Deze stijging werd evenwel niet significant bevonden (Hart et al., 2014).

### 3.1.1.4 Duitse herder

De neoplasieën in acht genomen in het onderzoek betreffende de Duitse herder zijn: lymfosarcoom, mastceltumoren, hemangiosarcoom en osteosarcoom.

Het doel van de studie van Hart et al. (2016) was om bij de Duitse herder statistisch na te gaan welke relaties de gonadectomie heeft tijdens verschillende leeftijdscategorieën met betrekking tot het voorkomen van gewrichtsaandoeningen enerzijds, en neoplasieën anderzijds. De prevalentie van ten minste één neoplasie bij mannelijke intacte dieren bedraagt 3%. Castratie van mannelijke dieren, tijdens welke leeftijdscategorie dan ook, is niet geassocieerd met een significante stijging van de prevalentie van het ontwikkelen van neoplasieën. De prevalentie van tenminste één neoplasie bij vrouwelijke intacte dieren bedraagt minder dan 1%. Net zoals bij de mannelijke dieren is sterilisatie van vrouwelijke dieren, tijdens welke leeftijdscategorie dan ook, niet geassocieerd met een significante stijging van de prevalentie van het ontwikkelen van neoplasieën (Hart et al., 2016).

#### 3.1.1.4.1 Lymfosarcoom

De prevalentie van lymfosarcoom bij intacte mannelijke Duitse herders in het onderzoek van Hart et al. (2016) bedraagt 1,55%. Wanneer de mannelijke Duitse herders gecastreerd werden voor de leeftijd van 6 maand, steeg deze prevalentie naar 4,2%. Deze stijging werd evenwel niet significant bevonden. Castreren voor de leeftijd van 6 maand wordt dus niet als een significante risicofactor gezien voor lymfosarcoom (Hart et al., 2016).



#### 3.1.1.4.2 Hemangiosarcoom

De prevalentie van hemangiosarcoom bij intacte mannelijke Duitse herders in het onderzoek van Hart et al. (2016) bedraagt 0,66%. Wanneer deze gecastreerd werden daalde de prevalentie naar 0%. Bij de intacte vrouwelijke Duitse herders in dit onderzoek werden geen hemangiosarcomen vastgesteld. Wanneer deze gesteriliseerd werden, werden opnieuw geen hemangiosarcomen vastgesteld (Hart et al., 2016).

#### 3.1.1.4.3 Osteosarcoom

De prevalentie van osteosarcoom bij intacte mannelijke Duitse herders in het onderzoek van Hart et al. (2016) bedraagt 0,22%. Wanneer de mannelijke honden gecastreerd werden tussen de leeftijd van 2 en 8 jaar steeg deze prevalentie naar 1%. Deze stijging werd evenwel niet significant bevonden. Osteosarcoom bij intacte vrouwelijke Duitse herders werd niet gezien. Wanneer deze vrouwelijke honden gesteriliseerd werden voor de leeftijd van 6 maand steeg deze prevalentie naar 2,27%. Deze stijging werd evenwel niet significant bevonden (Hart et al., 2016).

#### 3.1.1.5 Rottweiler

Naar schatting worden jaarlijks 10.000 gevallen van osteosarcoom bij honden gediagnostiseerd in de Verenigde Staten (Cooley et al., 2002). In 2017 werd het totale aantal honden aanwezig in het gezinsleven in de Verenigde Staten geschat op 89,7 miljoen<sup>2</sup>. Aangezien deze aandoening een grote prevalentie kent, bij zowel honden als mensen, werd een onderzoek bij de rottweiler opgestart om na te gaan of endogene sekshormonen een bepaalde invloed uitoefenen op de ontwikkeling van osteosarcoom. De rottweiler is immers een ras met een sterk verhoogd risico voor osteosarcoom en 85%-90% van de primaire bottumoren zijn osteosarcomen (Cooley et al., 2002; Dobson, 2013). Wanneer bij dit ras een electieve gonadectomie uitgevoerd wordt, wordt daarna vaak een spontane ontwikkeling gezien van een appendiculair osteosarcoom. Deze vorm van neoplasie bootst zeer sterk het biologische karakter na van de humane variant van osteosarcoom. Dit betreft de anatomische skeletale lokalisatie, de betrekking van de metafysen, het agressieve biologische karakter (hooggradige maligniteit), de sterke neiging tot pulmonale metastasis alsook de reactie op cytotoxische chemotherapie (Cooley et al., 2002). In het verleden werd aangetoond dat zowel mannelijke als vrouwelijke ggonadectomiseerde rottweilers een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van osteosarcoom (Ru et al., 1997). Bij deze studie was de leeftijd bij gonadectomie niet bekend en maakten ze dus geen gebruik van de duur waarbij de dieren blootgesteld waren aan gonadale hormonen vooraleer ze gonadectomie ondergingen. Dit zou in de studie van Cooley et al. (2002) wel mee in de vergelijking genomen worden.

Tot het onderzoek van Cooley et al. (2002) behoren 683 rottweilers. Van de honden die al gestorven waren op het moment van afnemen van de enquête, waren 64,3% van de sterften gerelateerd aan neoplasie. De algemene prevalentie van appendiculair osteosarcoom was in dit onderzoek 12,6%, met een gemiddelde leeftijd van diagnose van 8,3 +/- 1,9 jaar (Cooley et al., 2002). Deze gemiddelde leeftijd varieerde niet naargelang een verschillende duur van blootstelling aan gonadale hormonen. Een aantasting van de voorpoot kwam het vaakst voor, meer specifiek aantasting van de proximale humerus en distale radius (Cooley et al., 2002; Dobson, 2013).

In het algemeen hebben de vrouwelijke rottweilers een hogere prevalentie van osteosarcoom, maar dit werd niet als significant bevonden. De leeftijd bij gonadectomie beïnvloedt het risico voor osteosarcoom wel significant: zowel mannelijke als vrouwelijke ggonadectomiseerde dieren die osteosarcoom ontwikkelen hebben een kortere periode van blootstelling aan gonadale hormonen dan

---

<sup>2</sup> <https://www.statista.com/statistics/198100/dogs-in-the-united-states-since-2000/> (geconsulteerd op 10/05/2018)

intacte dieren. Voor elke maand waarbij het dier langer intact blijft, reduceert het risico op osteosarcoom met 1,4% (Cooley et al., 2002). Aldus wordt een negatieve of sterk omgekeerde associatie gezien tussen blootstelling aan gonadale hormonen en het risico op osteosarcoom.

Wanneer mannelijke rottweilers gecastreerd worden voor de leeftijd van 1 jaar hebben ze een significant ( $P < 0,002$ ) grotere (+/- 4 keer) kans op het ontwikkelen van osteosarcoom dan mannelijke intacte dieren (tabel 7). Wanneer vrouwelijke dieren gesteriliseerd worden voor de leeftijd van 1 jaar hebben ze een significant ( $P < 0,02$ ) grotere (+/- 3 keer) kans op het ontwikkelen van osteosarcoom dan vrouwelijke intacte dieren (tabel 8). Dit betekent dat het risico op osteosarcoom significant verhoogt wanneer de dieren ggonadectomiseerd worden voor de leeftijd van 1 jaar (Cooley et al., 2002; Dobson, 2013). Wanneer gonadectomie uitgevoerd wordt na 1 jarige leeftijd, stijgt hierbij ook de prevalentie, maar aan de hand van de p-waarden kunnen we concluderen dat deze stijgingen niet significant zijn (tabellen 7 en 8). Hieruit blijkt dat blootstelling aan endogene geslachtshormonen protectief wordt geacht (Cooley et al., 2002).

Tabel 7: Aantal mannelijke rottweilers gediagnosticeerd met OSA (osteosarcoom) bij elke leeftijdscategorie waarin de dieren ggonadectomiseerd werden t.o.v intacte dieren (Naar: Cooley et al., 2002).

Mannelijke dieren	Totaal aantal	Intact	< 1 jaar	1 – 3,5 jaar	> 3,5 jaar
	294	130	34	65	65
Waarvan osteosarcoom		10	9	8	8
% aangetast		7,6%	28,4%	12,8%	10,5%
RR (95% BI)		1,0	3,8 (1,5-9,2)	1,7 (0,7-1,7)	1,4 (0,6-3,5)
P waarde			0,002	0,31	0,48

Tabel 8: Aantal vrouwelijke rottweilers gediagnosticeerd met OSA (osteosarcoom) bij elke leeftijdscategorie waarin de dieren ggonadectomiseerd werden t.o.v intacte dieren (Naar: Cooley et al., 2002).

Vrouwelijke dieren	Totaal aantal	Intact	< 1 jaar	1 – 5 jaar	> 5 jaar
	389	69	75	122	122
Waarvan osteosarcoom		5	18	14	14
% aangetast		8,1%	25,1%	11,1%	9,4%
RR (95% BI)		1,0	3,1 (1,1-8,3)	1,4 (0,5-3,8)	1,2 (0,4-3,2)
P waarde			0,02	0,63	1,00

De prevalentie van osteosarcoom bij de intacte dieren in deze groep is 7,5% en de prevalentie van osteosarcoom bij de ggonadectomiseerde dieren in deze groep is 14,7% (Cooley et al., 2002).

Andere gedocumenteerde rassen die een verhoogd risico zouden hebben op de ontwikkeling van osteosarcoom zijn: de dobermann, Duitse herder, golden retriever, Deense dog, Ierse setter, Sint-Bernard, Ierse wolfshond, Schotse deerhound, Barzoi, greyhound en Leonberger (Dobson, 2013).

Naast mogelijke veranderingen in raceprestatie bij de greyhound als gevolg van de gonadectomie is het ook interessant om te melden dat greyhounds die gestopt zijn met racen een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van osteosarcoom. Dit is mogelijk te wijten aan stress of trauma (Dobson, 2013). De prevalentie van osteosarcoom in het onderzoek van Lord et al. (2007) betreffende 747 greyhounds die gestopt waren met racen, bedraagt 6%. Wat de invloed is van de gonadectomie op de prevalentie van osteosarcoom bij de greyhound werd nog niet onderzocht.

### 3.1.1.6 Prostaatneoplasie

Alhoewel prostaatneoplasie meer voorkomt bij de hond dan bij andere gedomesticeerde dieren, is het toch een zeldzame aandoening met een prevalentie van 0,2%-0,6% (Bell et al., 1991; McKenzie, 2010; Bigliardi et al., 2012; Dobson, 2013; Smith, 2014; Houlihan, 2017). Prostaatadenocarcinoom, transitioneel celcarcinoom en ongedifferentieerd carcinoom zijn de meest voorkomende histologische types van prostaattumoren (Bigliardi et al., 2012). Prostaatacarcinomen komen het vaakst voor en zijn

agressieve tumoren met een lokaal invasief karakter die een hoge neiging hebben tot metastaseren naar de longen en beenderen (Bell et al., 1991; Houlihan, 2107).

In het verleden werd castratie aangeraden als therapie tegen deze soort neoplasie omdat het verondersteld werd de prevalentie van prostaattumoren te doen dalen (Reichler, 2009; Houlihan, 2017). Recentere studies tonen echter aan dat castratie eerder een risicofactor is voor het ontwikkelen van prostaattumoren (Bell et al., 1991; Bryan et al., 2007; Bigliardi et al., 2012; Dobson, 2013; Houlihan, 2017). De castratie zou de ontwikkeling van prostaattumoren niet initiëren maar zou de tumor progressie stimuleren (Bigliardi et al., 2012). Bovendien zou volgens het onderzoek van LeRoy en Northrup (2009) gonadectomie geassocieerd zijn met een verhoogde kans op de ontwikkeling van metastasen naar de longen en beenderen.

Daarnaast kent ook deze aandoening een rasprevalentie en het risico op ontwikkelen van deze aandoening verschilt dan ook tussen rassen onderling (Bryan et al., 2007; Reichler, 2009; Dobson, 2013; Houlihan, 2017). Gedocumenteerde rassen die een verhoogd risico hebben op de ontwikkeling van prostaatneoplasie, ongeacht de reproductiestatus, zijn: dobermann pinscher, Sheltie, Schotse terriër, beagle, Duitse kortharige pointer, Airedale terriër en de Noorse elandhond (Dobson, 2013). Deze rasprevalenties suggereren dat genetische factoren ook een rol spelen in de ontwikkeling van prostaatneoplasie (Bryan et al., 2007).

### 3.1.2 Verlaagde incidentie van neoplasie na gonadectomie

#### 3.1.2.1 Melkkliertumoren

Melkkliertumoren zijn de meest voorkomende tumoren bij intacte vrouwelijke honden: deze tumoren representeren 50-70% van alle neoplasieën die bij hen voorkomen (Perez-Alenza et al., 2000; Sorenmo et al., 2000; Dobson, 2013). McKenzie (2010) en Dobson (2013) vermelden dat, in een onderzoek bij verzekerde honden uit het Verenigd Koninkrijk, de incidentie van melkkliertumoren 205/100.000 honden per jaar bedraagt en dat deze neoplasie ontstaat op een gemiddelde leeftijd van 8 jaar. In de Verenigde Staten bedraagt de incidentie van melkkliertumoren 3,4%, wat significant lager is dan in landen waar de gonadectomie enkel wordt toegepast om medische redenen: in Noorwegen bedraagt de incidentie van maligne melkkliertumoren bijvoorbeeld 53,3% (Sanborn, 2007; McKenzie, 2010; Houlihan, 2017). Sallander et al. (2001) vermelden dat tot 1988 in Zweden castratie en sterilisatie van honden enkel toegelaten werd omwille van medische redenen en er sindsdien de traditie voortgezet werd honden niet te castreren of te steriliseren. Dit voorgaande feit is belangrijk om te vermelden aangezien de incidentie van melkkliertumoren in Zweden, en andere landen waar de gonadectomie enkel doorgaat om medische redenen, logisch gezien hoger ligt dan in landen waar de gonadectomie wel standaard uitgevoerd wordt.

Aangezien 35-51% van de melkkliertumoren maligne zijn, representeren zij het grootste deel van de maligne tumoren bij de hond (Perez-Alenza et al., 2000; Sorenmo et al., 2000; Zink et al., 2014; Houlihan, 2017). Dobson (2013) vermeldt dat een studie uit Japan (Itoh et al., 2005) uitwijst dat er een lagere incidentie is van maligne melkkliertumoren bij kleine rassen wat een erfelijke genetische component suggereert. Bij maligne melkkliertumoren is er sprake van lokale invasie en ulceratie van primaire tumoren. Alsook hebben zij een sterk potentieel om te metastaseren naar de regionale lymfeknopen en longen (Perez-Alenza et al., 2000; Houlihan, 2017).

De combinatie van een hoge incidentie en hoge maligniteit zorgen voor een substantieel risico voor vrouwelijke honden (Houlihan, 2017). De grootste risicofactoren voor deze neoplasie zijn leeftijd, blootstelling aan geslachtshormonen en ras. Daarnaast worden ook nog kleine risicofactoren vermeld, namelijk voeding, lichaamsgewicht en obesitas (Houlihan, 2017).

Er werd in het verleden al meermaals vastgesteld dat stimulatie van ovariële hormonen een verhoogd risico geeft op ontwikkeling van melkkliertumoren, en dit zowel bij de hond als bij de mens (Perez-

Alenza et al., 2000). Houlihan (2017) vermeldt dat intacte vrouwelijke dieren een 3 tot 7 keer hogere incidentie van melkkliertumoren hebben in vergelijking met gesteriliseerde honden. Daarnaast is ook bekend dat ovariohysterectomie bij vrouwelijke honden voor de leeftijd van 2 jaar, het risico op de ontwikkeling van melkkliertumoren op latere leeftijd grotendeels reduceert (Schneider et al., 1969; Sorenmo et al., 2000; McKenzie, 2010; Beauvais et al., 2012a; Root Kustritz, 2012; Houlihan, 2017). Meer bepaald wordt gesteld dat wanneer de honden gesteriliseerd worden voor de eerste oestrus, dit de beste preventie geeft voor de ontwikkeling van melkkliertumoren. Het relatieve risico voor honden die gesteriliseerd worden voor de eerste oestrus bedraagt 0,05% in vergelijking met de intacte vrouwelijke honden. Wanneer gesteriliseerd wordt na de eerste oestrus bedraagt de RR 8% en wanneer gesteriliseerd wordt na de tweede oestrus bedraagt deze 26%. Steriliseren na de derde oestrus reduceert het risico op de ontwikkeling van melkkliertumoren evenwel niet verder (Schneider et al., 1969; Sorenmo et al., 2000; McKenzie, 2010; Beauvais et al., 2012a; Root Kustritz, 2012; Houlihan, 2017). Studies die hierna volgden bevestigden eveneens het protectieve effect dat de gonadectomie uitoefent op de ontwikkeling van melkkliertumoren. Het positieve verband tussen blootstelling aan exogeen progesteron en een verhoogd risico op de ontwikkeling van (maligne) melkkliertumoren bevestigen nog eens voorgaande stelling (Perez-Alenza et al., 2000; Houlihan, 2017).

De incidentie van caniene melkkliertumoren vertoont een variatie naargelang het ras, het uitgevoerde onderzoek en/of geografische lokalisatie (Dobson, 2013). Gepredisponeerde rassen volgens verschillende onderzoeken zijn poedels (toy, miniatuur), spaniëls (Engelse springer, cocker, Bretoense), puli, Engelse setter, pointer, Duitse herder, maltezer, Yorkshire terriër en de teckel (Root Kustritz, 2012; Dobson, 2013). In een Zweedse studie werden ook aan aantal andere rassen vernoemd, namelijk de dobermann pinscher en de boxer (Itoh et al., 2005). Hieruit blijkt dat vooral de kleine rassen aangetast zijn. Deze variatie in incidentie van melkkliertumoren bij verschillende rassen suggereert een erfelijke genetische component (Dobson, 2013).

Nadat in het verleden meerdere onderzoeken (Schneider et al., 1969; Sorenmo et al., 2000; McKenzie, 2010; Beauvais et al., 2012a; Root Kustritz, 2012; Houlihan, 2017) vaststelden dat de gonadectomie een protectief effect biedt op de ontwikkeling van melkkliertumoren werd in het onderzoek van Beauvais et al. (2012a) het protectieve verband tussen de gonadectomie en de ontwikkeling van melkkliertumoren in twijfel getrokken. Deze systematische herziening van reeds bestaande literatuur over melkkliertumoren bij de hond kon geen significant verband aantonen tussen de gonadectomie en het protectieve effect op de ontwikkeling van melkkliertumoren. Dit onderzoek was echter gebaseerd op meta-analyses in de humane geneeskunde, die een grotere hoeveelheid aan gepubliceerde literatuur vereisen; de statistische kracht was dus niet voldoende om een sterke associatie aan te tonen tussen de gonadectomie en de ontwikkeling van melkkliertumoren (Houlihan, 2017).

Als laatste vermeldt Dobson (2013) dat een recente vergelijkende studie over genexpressie bij de humane melkkliertumoren, caniene melkkliertumoren en normaal melkklierweefsel, uitwijst dat er een significante overlap bestaat van genen die gedereguleerd zijn in tumorweefsel in vergelijking met het normale en gezonde melkklierweefsel. Voorgaand gegeven zou erop wijzen dat caniene melkkliertumoren een goed model zijn voor de humane variant, namelijk borstkanker.

### 3.1.2.2 Neoplasie van uterus/ovaria/testes

Baarmoedertumoren bij honden zijn zeldzaam en vertegenwoordigen 0,3%-0,4% van alle neoplasieën bij de hond. Goedaardige mesenchymale tumoren en leiomyomas zijn de meest voorkomende baarmoedertumoren. Deze laatsten groeien traag progressief, zijn non-invasief en metastaseren niet. Daar de meeste baarmoedertumoren goedaardig zijn is ovariohysterectomie de therapie bij uitstek en is deze behandeling meestal curatief (McKenzie, 2010; Houlihan, 2017).

Ovariumtumoren bij honden komen niet vaak voor. De prevalentie van ovariumtumoren is 0,5%-1,4%, maar is mogelijks hoger (6,25%) wanneer ook histologisch onderzoek gebruikt wordt als diagnostische

test. Wanneer deze tumoren goedaardig of gelokaliseerd zijn is gonadectomie de behandeling bij uitstek. Wanneer deze tumoren echter kwaadaardig zijn en er al metastasen gelokaliseerd werden, dan zal de gonadectomie niets veranderen aan de slechte prognose (McKenzie, 2010; Houlihan, 2017).

Testistumoren bij de intacte hond is een veel voorkomende aandoening met een prevalentie van 16%-27%, welke 90% van de neoplasieën van het mannelijk voortplantingsstelsel vertegenwoordigen. Bilaterale gonadectomie is meestal curatief, daar metastasen zeldzaam zijn (McKenzie, 2010; Smith, 2014; Houlihan, 2017).

## 3.2 ORTHOPEDISCHE AANDOENINGEN

Er werden in het verleden reeds meerdere onderzoeken uitgevoerd om na te gaan of gewrichtsaandoeningen ook beïnvloed worden door de gonadectomie. Een eerder onderzoek betreffende craniale kruisbandaandoeningen bij honden resulteerde in het volgende: bij alle rassen hebben gegonadectomiseerde, mannelijke en vrouwelijke dieren een 2 tot 3 keer hogere kans op het ontwikkelen van craniale kruisbandaandoeningen dan intacte dieren (Torres de la Riva et al., 2013; Hart et al., 2014). Daarnaast geeft een ander eerder onderzoek, dat als onderwerp heupdysplasie heeft, volgende resultaten weer: wanneer men de beide gegonadectomiseerde geslachten combineert, resulteert de gonadectomie in een stijging van 17% in voorkomen van heupdysplasie ten opzichte van de intact gebleven dieren (Torres de la Riva et al., 2013).

### 3.2.1 Golden retriever

De prevalentie van ten minste één gewrichtsaandoening bij intacte mannelijke of vrouwelijke golden retrievers bedraagt 5%. Wanneer gegonadectomiseerd wordt voor de leeftijd van 6 maand bedraagt deze prevalentie 27% bij de mannelijke en 20% bij de vrouwelijke honden (respectievelijk een 5 en 4 keer hogere prevalentie). Wanneer de mannelijke dieren gecastreerd worden tussen 6 en 11 maand bedraagt deze prevalentie 14%; dit betekent een aantasting van bijna 3 keer zoveel mannelijke honden in deze leeftijdscategorie dan wanneer deze intact zouden blijven. Wanneer mannelijke dieren van dit ras gecastreerd worden tussen 2 en 8 jaar verdubbelt de prevalentie van ten minste één gewichtsaandoening ten opzichte van de intacte dieren, maar deze stijging werd niet als significant bevonden. Wanneer de vrouwelijke dieren gesteriliseerd worden tussen 6 en 11 maand bedraagt deze prevalentie 13%; dit betekent een aantasting van 2,5 keer zoveel vrouwelijke honden. Deze laatste stijging werd echter niet als significant bevonden (Hart et al., 2014).

#### 3.2.1.1 Heupdysplasie

Heupdysplasie is de gewrichtsaandoening die het meest beïnvloed wordt door de gonadectomie bij mannelijke golden retrievers. De prevalentie van heupdysplasie bij mannelijke intacte dieren bedraagt 4,1% (Hart et al., 2014). Wanneer ze gecastreerd worden voor de leeftijd van 6 maand, is de prevalentie met 14,7% significant ( $P < 0,001$ ) hoger (3,6 keer) dan de prevalentie bij intacte dieren. Wanneer ze gecastreerd worden tussen 6 en 11 maand of tussen 2 en 8 jaar is de prevalentie van het verkrijgen van heupdysplasie ook significant ( $P < 0,05$ ) hoger (+/- 2 keer) dan voor intacte dieren, namelijk 8% en 7,3% respectievelijk. De gemiddelde leeftijd van diagnose van heupdysplasie bij mannelijke dieren is 4 jaar. Heupdysplasie bij vrouwelijke dieren wordt echter niet significant beïnvloed door de gonadectomie (Hart et al., 2014). Een samenvatting wordt weergegeven in tabel 9 (Hart et al., 2014).

Tabel 9: Aantal mannelijke golden retrievers gediagnosticeerd met HD (heupdysplasie) bij elke leeftijdscategorie waarin de dieren gegonadectomiseerd werden (Naar: Hart et al. 2014).

Mannelijke dieren	Totaal aantal	Intact	<6 maand	6-11 maand	12-23 maand	2-8 jaar
	502	221	75	113	38	55
Waarvan heupdysplasie		9	11	9	1	4
% aangetast		4,1%	14,7%	8%	2,6%	7,3%
P waarde			<0,001	<0,05		

### 3.2.1.2 Voorste kruisband ruptuur

Een voorste kruisband ruptuur werd nooit gezien bij intacte mannelijke en vrouwelijke golden retrievers (Hart et al., 2014). Dit kan mogelijk mede liggen aan het feit dat in de Verenigde Staten vroege gonadectomie toegepast wordt en de meeste honden maar intact blijven tot de eerste oestrus (Hart et al., 2016). De prevalentie van een voorste kruisbandruptuur, wanneer de mannelijke dieren gecastreerd werden voor de leeftijd van 6 maand, tussen 6 en 11 maand of tussen 2 en 8 jaar, is significant ( $P < 0,001$ ,  $P = 0,004$  en  $P < 0,001$ ) hoger (9, 3 en 3 keer) dan voor intacte mannelijke dieren, namelijk 9%, 3,3% en 3,4% respectievelijk. De gemiddelde leeftijd van diagnose van een voorste kruisband ruptuur bij mannelijke dieren bedraagt 5 jaar (Hart et al., 2014). De prevalentie van een voorste kruisbandruptuur, wanneer de vrouwelijke dieren gesteriliseerd worden voor de leeftijd van 6 maand, tussen 6 en 11 maand of tussen 2 en 8 jaar, is significant ( $P < 0,001$ ,  $P < 0,001$  en  $P = 0,03$ ) hoger (11, 5 en +/-3,5 keer) dan bij de intacte vrouwelijke dieren, namelijk 10,9%, 4,9% en 3,4% respectievelijk. De gemiddelde leeftijd van diagnose van een voorste kruisband ruptuur bij vrouwelijke dieren bedraagt 5,5 jaar (Hart et al., 2014). Een samenvatting wordt weergegeven in tabellen 10 en 11 (Hart et al., 2014).

Tabel 10: Aantal mannelijke golden retrievers gediagnosticeerd met CCL (voorste kruisband ruptuur) bij elke leeftijdscategorie waarin de dieren gemonadectomiseerd werden (Naar: Hart et al. 2014).

Mannelijke dieren	Totaal aantal	Intact	<6 maand	6-11 maand	12-23 maand	2-8 jaar
	538	226	89	123	41	59
Voorste kruisbandruptuur		0	8	4	0	2
% aangetast		0%	9%	3,3%	0%	3,4%
P waarde			<0,001	0,004		<0,001

Tabel 11: Aantal vrouwelijke golden retrievers gediagnosticeerd met CCL (voorste kruisband ruptuur) bij elke leeftijdscategorie waarin de dieren gemonadectomiseerd werden (Naar: Hart et al. 2014).

Vrouwelijke dieren	Totaal aantal	Intact	<6 maand	6-11 maand	12-23 maand	2-8 jaar
	468	165	101	81	32	89
Voorste kruisbandruptuur		0	11	4	0	3
% aangetast		0%	10,9%	4,9%	0%	3,4%
P waarde			<0,001	<0,001	0,03	

### 3.2.1.3 Elleboogdysplasie

Zowel bij mannelijke als vrouwelijke golden retrievers wordt elleboogdysplasie niet significant beïnvloed door de castratie, dit bij geen enkele leeftijdscategorie. Elleboogdysplasie komt ook significant minder voor dan de andere voorgaande gewrichtsaandoeningen. De gemiddelde leeftijd van diagnose van elleboogdysplasie bij mannelijke dieren is 2,5 jaar, bij vrouwelijke dieren 1,5 jaar (Hart et al., 2014).

### 3.2.2 Labrador retriever

De prevalentie van ten minste één gewrichtsaandoening bij intacte mannelijke of vrouwelijke labrador retrievers bedraagt 5%. Wanneer gemonadectomiseerd wordt voor de leeftijd van 6 maand bedraagt deze prevalentie 12,5% bij de mannelijke en 10% bij de vrouwelijke honden (respectievelijk 2,5 en 2 keer hoger). Wanneer de vrouwelijke dieren tussen 6 en 11 maand gesteriliseerd worden, hebben ze een dubbel zo hoge prevalentie van ten minste één gewrichtsaandoening (Hart et al., 2014).

### 3.2.2.1 Heupdysplasie

Bij de mannelijke labrador retrievers wordt heupdysplasie niet significant beïnvloed door de castratie, en dit bij geen enkele leeftijdscategorie. Bij de vrouwelijke labrador retrievers wordt heupdysplasie wel significant beïnvloed door de gonadectomie, namelijk wanneer de vrouwelijke honden gonadectomie ondergaan voor de leeftijd van 6 maand, tussen 6 en 11 maand of tussen 12 en 23 maand hebben ze een 2,5 tot 3 keer hogere prevalentie van heupdysplasie dan intacte vrouwelijke dieren, namelijk 5,4%, 5% en 4,3% respectievelijk. De gemiddelde leeftijd van diagnose van heupdysplasie bij vrouwelijke dieren is 3,5 jaar (Hart et al., 2014). Een samenvatting wordt weergegeven in tabel 12 (Hart et al., 2014).

Tabel 12: Aantal vrouwelijke labrador retrievers gediagnosticeerd met HD (heupdysplasie) bij elke leeftijdscategorie waarin de dieren gemonectomiseerd werden (Naar: Hart et al. 2014).

Vrouwelijke dieren	Totaal aantal	Intact	<6 maand	6-11 maand	12-23 maand	2-8 jaar
	678	345	56	99	47	131
Heupdysplasie		6	3	5	2	0
% aangetast		1,7%	5,4%	5%	4,3%	0%
P waarde			0,02	0,02	0,046	

### 3.2.2.2 Voorste kruisband ruptuur

De prevalentie van een voorste kruisbandruptuur bij mannelijke intacte dieren bedraagt 2,3%. Wanneer de mannelijke dieren gecastreerd worden voor de leeftijd van 6 maand, is de prevalentie met 7,6% significant ( $P < 0,02$ ) hoger (3,3 keer) dan voor intacte mannelijke dieren. De gemiddelde leeftijd van diagnose van voorste kruisband ruptuur bij mannelijke dieren is 4,5 jaar. Bij vrouwelijke labrador retrievers wordt de prevalentie van een voorste kruisband ruptuur niet significant beïnvloed door de gonadectomie. De gemiddelde leeftijd van diagnose van een voorste kruisband ruptuur is 5,5 jaar (Hart et al., 2014). Een samenvatting wordt weergegeven in tabel 13 (Hart et al., 2014).

Tabel 13: Aantal mannelijke labrador retrievers gediagnosticeerd met CCL (voorste kruisband ruptuur) bij elke leeftijdscategorie waarin de dieren gemonectomiseerd werden (Naar: Hart et al. 2014).

Mannelijke dieren	Totaal aantal	Intact	<6 maand	6-11 maand	12-23 maand	2-8 jaar
	801	531	53	72	52	93
Voorste kruisbandruptuur		12	4	2	1	0
% aangetast		2,3%	7,6%	2,8%	1,9%	0%
P waarde			<0,02			

### 3.2.2.3 Elleboogdysplasie

De prevalentie van elleboogdysplasie bij intacte mannelijke dieren is 0,6%. Wanneer de mannelijke dieren gecastreerd worden voor de leeftijd van 6 maand, is de prevalentie met 4,2% significant ( $P < 0,02$ ) hoger (7 keer) dan voor intacte mannelijke dieren. Wanneer de mannelijke dieren gecastreerd worden tussen 2 en 8 jaar, is de prevalentie met 2,2% significant ( $P = 0,006$ ) hoger (3,6 keer) dan voor intacte mannelijke dieren. De gemiddelde leeftijd van de diagnose van elleboogdysplasie bij mannelijke dieren is 3 jaar. Bij vrouwelijke labrador retrievers wordt de prevalentie van elleboogdysplasie niet significant beïnvloed door de gonadectomie. De gemiddelde leeftijd van diagnose van elleboogdysplasie bij vrouwelijke dieren is 2,5 jaar (Hart et al., 2014). Een samenvatting wordt weergegeven in tabel 14 (Hart et al., 2014).

Tabel 14: Aantal mannelijke labrador retrievers gediagnosticeerd met ED (elleboogdysplasie) bij elke leeftijdscategorie waarin de dieren ggonadectomiseerd werden (Naar: Hart et al. 2014).

Mannelijke dieren	Totaal aantal	Intact	<6 maand	6-11 maand	12-23 maand	2-8 jaar
	782	525	48	67	49	93
Elleboogdysplasie		3	2	0	0	2
% aangetast		0,6%	4,2%	0%	0%	2,2%
P waarde			<0,02			0,006

### 3.2.3 Duitse herder

Uit het onderzoek van Hart et al. (2016) betreffende 1170 Duitse herders uit de Verenigde Staten, bleek dat de prevalentie van ten minste één gewrichtsaandoening bij intacte mannelijke en vrouwelijke Duitse herders respectievelijk 6,6% en 5,1% bedraagt. Wanneer gecastreerd wordt voor de leeftijd van zes maand bedraagt de prevalentie 20,8% en 12,5% bij mannelijke en vrouwelijke honden respectievelijk (respectievelijk een 3 en 2,5 keer hogere prevalentie) (Hart et al., 2016). Wanneer de mannelijke dieren gecastreerd worden tussen 6 en 11 maand bedraagt de prevalentie 16,4%, wat een aantasting betekent van bijna 2,5 keer zoveel gecastreerde mannelijke dieren in deze leeftijdscategorie dan wanneer deze intact zouden blijven (Hart et al., 2016). Wanneer men de beide leeftijdscategorieën van de mannelijke honden onder de 1 jaar samen neemt, is de prevalentie met 17,72% significant verhoogd ten opzichte van de intacte mannelijke dieren (een 2,7 keer hogere prevalentie) (Hart et al., 2016). Wanneer vrouwelijke dieren gesteriliseerd worden tussen 6 en 11 maand, bedraagt de prevalentie nagenoeg 17% (Hart et al., 2016). Wanneer men de beide leeftijdscategorieën van de vrouwelijke honden onder de 1 jaar samen neemt, is de prevalentie met 16,36% significant verhoogd ten opzichte van de intacte vrouwelijke dieren (een 3,2 keer hogere prevalentie) (Hart et al., 2016). Een samenvatting wordt weergegeven in tabellen 15 en 16 (Hart et al., 2016).

Tabel 15: Aantal mannelijke Duitse herders gediagnosticeerd met ten minste één gewrichtsaandoening bij elke leeftijdscategorie waarin de dieren ggonadectomiseerd werden (Naar: Hart et al. 2016).

Mannelijke dieren	Totaal aantal	Intact	<6 maand	6-11 maand	<1 jaar	12-23 maand	2-8 jaar
	666	440	24	55	79	58	89
Ten minste één gewrichtsaandoening		29	5	9	14	5	4
% aangetast		6,59%	20,83%	16,36%	17,72%	8,62%	4,49%

Tabel 16: Aantal vrouwelijke Duitse herders gediagnosticeerd met ten minste één gewrichtsaandoening bij elke leeftijdscategorie waarin de dieren ggonadectomiseerd werden (Naar: Hart et al. 2016).

Vrouwelijke dieren	Totaal aantal	Intact	<6 maand	6-11 maand	<1 jaar	12-23 maand	2-8 jaar
	398	156	40	77	110	35	90
Ten minste één gewrichtsaandoening		8	5	13	18	1	5
% aangetast		5,13%	12,5%	16,88%	16,36%	2,86%	5,56%

#### 3.2.3.1 Heupdysplasie

Bij mannelijke en vrouwelijke intacte Duitse herders doet heupdysplasie zich voor bij 5% en 4% respectievelijk (Hart et al., 2016). Wanneer deze dieren ggonadectomiseerd worden voor de leeftijd van 6 maand stijgt de prevalentie van heupdysplasie naar 8,7% en 7,32% respectievelijk. Deze stijgingen zijn evenwel niet significant bevonden. De gemiddelde leeftijd van diagnose van heupdysplasie bij mannelijke en vrouwelijke ggonadectomiseerde dieren is 4,5 jaar en 3 jaar respectievelijk (Hart et al., 2016).



### 3.2.3.2 Voorste kruisband ruptuur

Bij de mannelijke intacte dieren doet een voorste kruisband ruptuur zich voor bij 0,66% (Hart et al., 2016). Wanneer deze dieren gecastreerd worden voor de leeftijd van 6 maand of tussen 6 en 11 maand, stijgt de prevalentie van een voorste kruisband ruptuur naar respectievelijk 12,5% en 8,3%, en naar 9,52% wanneer men beide leeftijdscategorieën combineert (Hart et al., 2016). Dit betekent dat mannelijke gecastreerde dieren voor de leeftijd van 1 jaar een significant ( $P < 0,001$ ) hogere (14,5 keer) prevalentie hebben van voorste kruisband rupturen. De gemiddelde leeftijd van diagnose van voorste kruisband rupturen bij mannelijke gecastreerde dieren is 5 jaar (Hart et al., 2016). De prevalentie van een voorste kruisbandruptuur bij intacte vrouwelijke dieren is 0,63% (Hart et al., 2016). De prevalentie van een voorste kruisbandruptuur, wanneer de vrouwelijke dieren gesteriliseerd worden voor de leeftijd van 6 maand of tussen 6 en 11 maand, is respectievelijk 4,55% en 8,33% en naar 7,03% wanneer men beide leeftijdscategorieën combineert. Dit betekent dat vrouwelijke gesteriliseerde dieren voor de leeftijd van 1 jaar, een significant hogere (11 keer) prevalentie hebben van voorste kruisband rupturen (Hart et al., 2016). De gemiddelde leeftijd van diagnose van voorste kruisband rupturen bij vrouwelijke gesteriliseerde dieren is 6 jaar (Hart et al., 2016). Een samenvatting wordt weergegeven in tabellen 17 en 18 (Hart et al., 2016).

Tabel 17: Aantal mannelijke Duitse herders gediagnosticeerd met CCL (voorste kruisband ruptuur) bij elke leeftijdscategorie waarin de dieren ggonadectomiseerd werden (Naar: Hart et al. 2016).

Mannelijke dieren	Totaal aantal	Intact	<6 maand	6-11 maand	<1 jaar	12-23 maand	2-8 jaar
	700	458	24	60	84	61	97
Voorste kruisbandruptuur		3	3	5	8	1	1
% aangetast		0,66%	12,5%	8,33%	9,52%	1,64%	1,03%

Tabel 18: Aantal vrouwelijke Duitse herders gediagnosticeerd met CCL (voorste kruisband ruptuur) bij elke leeftijdscategorie waarin de dieren ggonadectomiseerd werden (Naar: Hart et al. 2016).

Vrouwelijke dieren	Totaal aantal	Intact	<6 maand	6-11 maand	<1 jaar	12-23 maand	2-8 jaar
	418	159	44	84	128	36	95
Voorste kruisbandruptuur		1	2	7	9	0	1
% aangetast		0,63%	4,55%	8,33%	7,03%	0%	1,05%

### 3.2.3.3 Elleboogdysplasie

De prevalentie van elleboogdysplasie bij mannelijke intacte Duitse herders is 1,75% (Hart et al., 2016). Wanneer deze dieren gecastreerd worden voor de leeftijd van 6 maand of tussen 6 en 11 maand, stijgt deze prevalentie tot 4,4% en 5,3% respectievelijk (Hart et al., 2016). Deze stijgingen in prevalentie zijn evenwel niet significant. De gemiddelde leeftijd van diagnose van elleboogdysplasie bij mannelijke gecastreerde dieren is 1,5 jaar. De prevalentie van elleboogdysplasie bij intacte vrouwelijke dieren is 0,63%, bij gesteriliseerde dieren is dit 0%. Gesteriliseerde dieren hebben dus geen significant hoger risico op het ontwikkelen van elleboogdysplasie (Hart et al., 2016).

## 3.3 URINAIRE INCONTINENTIE

Verworven oestrogen-responsieve urinaire incontinentie of urethrale sfincter mechanisme incompetentie (USMI) is een mogelijk gevolg na gonadectomie bij vrouwelijke honden (Beauvais et al., 2012b; Root Kustritz, 2012; Byron et al., 2017; Houlihan, 2017). Urinaire incontinentie ontstaat typisch 3-5 jaar na gonadectomie (Sanborn, 2007; Byron et al., 2017; Houlihan, 2017). Het beïnvloedt 2-20% van de gesteriliseerde honden en komt vooral voor bij grote hondenrassen (Sanborn, 2007; Houlihan, 2017). Vrouwelijke honden gesteriliseerd voor de leeftijd van 3 maand hebben het grootste risico op

het ontwikkelen van deze aandoening. Sterilisatie tussen 4 en 6 maand lijkt het risico op urinaire incontinentie niet significant te beïnvloeden in vergelijking met de vrouwelijke honden gesteriliseerd na de eerste oestrus (Houlihan, 2017). Volgens Beauvais et al. (2012b) zouden honden die gesteriliseerd worden voor de eerste oestrus het grootste risico vertonen op ontwikkeling van urinaire incontinentie. De leeftijd op het moment van sterilisatie zou ook het tijdstip beïnvloeden waarop de ontwikkeling van urinaire incontinentie optreedt: vrouwelijke honden die op een oudere leeftijd gesteriliseerd worden, zouden een korter interval hebben tot de ontwikkeling van urinaire incontinentie (Houlihan, 2017). Deze aandoening met verhoogde prevalentie na gonadectomie vereist een dagelijkse medische behandeling. Er wordt hiervoor gebruik gemaakt van onder meer synthetische oestrogenen, phenylpropanolamine of deslorelineacetaat (Reichler en Hubler, 2014; Houlihan, 2017).

Rassen die vermeld worden waarbij deze aandoening na gonadectomie vaker voorkomt zijn de boxer, dobermann pinscher, Riesenschnauzer, Ierse setter, oude Engelse schaaaphond, rottweiler, springer spaniël, Duitse herder en Weimaraner (Root Kustritz, 2012; Byron et al., 2017).

In het onderzoek van Beauvais et al. (2012b) werd het verband tussen de gonadectomie en de ontwikkeling van urinaire incontinentie aangekaart. Deze systematische herziening van reeds bestaande literatuur over urinaire incontinentie bij de hond kon slechts een zwak verband aantonen tussen de gonadectomie en de ontwikkeling van urinaire incontinentie. Volgens de SIGN richtlijnen is de classificatie van dit verband een C op een schaal van A-D, met A een zeer sterk verband en D geen verband (Beauvais et al., 2012b). In dit onderzoek werd wel vermeld dat bestaande literatuur over deze aandoening te beperkt is en dat er dus statistische kracht ontbreekt om een sterke associatie aan te tonen tussen de gonadectomie en de ontwikkeling van urinaire incontinentie (Houlihan, 2017).

### 3.4 OBESITAS

Volgens Houlihan (2017) is een groot aandeel van de hondenpopulatie in de Verenigde Staten aangetast door obesitas, namelijk 24-30%. Verschillende retrospectieve studies hebben in het verleden al eerder aangetoond dat er na de gonadectomie een verhoogde body-conditie-score optreedt (Root Kustritz, 2007; Lefebvre et al., 2013; Houlihan, 2017), en dit tussen 2 maand en 2 jaar na de gonadectomie (Lefebvre et al., 2013; Torres de la Riva et al., 2013; Houlihan, 2017). De prevalentie van obesitas in het onderzoek van Lefebvre et al. (2013), betreffende 3599 honden van allerlei rassen, bedraagt 52,9% in de algemene populatie waarvan 37,2% bij de intacte dieren en 66,4% bij de gegonadectomiseerde dieren.

Obesitas is het resultaat van zowel een verhoogde eetlust als van verandering in het metabolisme (Haupt et al., 1979; Houlihan, 2017). Obesitas is evenwel een multifactorieel probleem: diegebonden eigenschappen (leeftijd, geslacht, reproductiestatus), voeding, beweging, omgevingsfactoren en huisdierenbezit door een persoon met overgewicht kunnen hier een grote rol in spelen (Root Kustritz, 2012). Wanneer met al de voorgaande factoren rekening gehouden wordt kan een gezonde body-conditie-score nagestreefd en onderhouden worden, ongeacht de reproductiestatus (Root Kustritz, 2007; Reichler, 2009; Houlihan, 2017).

Bovendien telt ook het ras mee als risicofactor voor obesitas. Volgende rassen worden meermaals vernoemd in verschillende onderzoeken betreft obesitas na gonadectomie: beagle, Cairnterriër, cavalier King Charles spaniël, cocker spaniël, teckel, Shih Tzu, Duitse herder en Labrador en golden retriever (Root Kustritz, 2012; Lefebvre et al., 2013).

### 3.5 LEVENSDUUR

Houlihan (2017) vermeldt dat de gonadectomie geassocieerd is met een verlengde levensduur. De levensduur bij vrouwelijke gesteriliseerde honden zou stijgen met 26,3%, en de levensduur bij mannelijke gecastreerde dieren met 13,8% (Houlihan, 2017). Ondanks dat de gonadectomie het risico

verhoogt op vooral neoplasieën en dus ook het risico op sterfte, zou de gonadectomie het risico op sterfte door andere oorzaken verlagen, inclusief infectieuze aandoeningen en trauma, wat de uiteindelijke levensduur zou verlengen (Houlihan, 2017). Naast de veranderde risico's op aandoeningen, verandert de gonadectomie ook het gedrag van de honden. Het rondzwerven en de hormonale agressie vermindert, wat ervoor zorgt dat deze honden een kleinere kans hebben op een aanrijding in het verkeer en minder vechten met andere honden. Deze combinaties leiden tot een potentieel langere overlevingstijd (Houlihan, 2017).

Houlihan (2017) vermeldt ook dat een retrospectieve studie, betreffende de evaluatie van autopsieverslagen in verband met de gemiddelde leeftijd op het moment van sterven, uitwijst dat de gemiddelde leeftijd op het moment van sterven niet significant verschilt tussen intacte honden en honden die gonadectomie ondergingen, en dit bij beide geslachten en over alle rassen heen. Wel wordt er variatie gezien tussen rassen onderling.

### 3.6 RACEPRESTATIE

De Greyhound Board of Great Britain is een rassenvereniging die verder onderzoek uitvoert naar specifieke aandoeningen bij hun ras, namelijk de greyhound. Payne (2013) stelde een onderzoek op om de effecten van de gonadectomie na te gaan op de raceprestatie van dit ras. Dit om trainers een zo goed mogelijk advies te kunnen verschaffen betreffende de gonadectomie. De raceprestaties van intacte vrouwelijke greyhounds werden vergeleken met de prestaties van de vrouwelijke greyhounds na de gonadectomie (Payne, 2013).

Er is reeds het bewezen voordeel van gonadectomie op de ontwikkeling van melkkliertumoren, met het grootste protectieve effect wanneer gesteriliseerd wordt voor de eerste oestrus. Sterilisatie na de derde oestrus biedt echter geen bescherming meer (McKenzie, 2010; Root Kustritz, 2012; Payne, 2013; Smith, 2014; Houlihan, 2017). 94,3% van de racende vrouwelijke greyhounds zijn jonger dan 5 jaar (Payne, 2013). Het merendeel van deze honden wordt intact gehouden tot ze stoppen met racen. Dit betekent dat deze honden niet beschermd worden tegen melkkliertumoren. Dit was een van de beweegredenen waarom Payne (2013) dit onderzoek opstartte.

Eerdere analyses van Payne (2013) toonden aan dat greyhounds een verminderde raceprestatie vertonen wanneer ze zich in de dioestrus-periode bevinden. Vaak worden de honden tijdens deze periode op rust gezet of wordt er gebruik gemaakt van suppressie van de oestrus en bijgevolg dioestrus (Payne, 2013). Zo hoeven deze rustperiodes niet ingevoerd te worden en kunnen deze honden blijven racen. Via gonadectomie zou geld bespaard kunnen worden wat betreft consultaties en voorschriften voor deze suppressie medicatie. Bovendien kunnen inkomsten die verloren gingen tijdens rustperiodes worden gerecupereerd (Payne, 2013). Daarnaast bleek ook dat de daling van de raceprestatie overeen kwam met de stijging van de serum-progesteron concentratie. Daaruit concludeerde Payne (2013) dat progesteron een negatieve invloed heeft op de raceprestatie, waaruit hij besloot dat de gonadectomie een oplossing zou kunnen bieden voor dit probleem. Hierop volgend richtte hij het onderzoek op betreffende het nagaan van het effect van gonadectomie op de raceprestatie.

Uit het onderzoek bleek dat de gonadectomie geen effect heeft op de raceprestatie bij greyhounds ( $P=0,066$ ) (Payne, 2013). Ook het effect van tijd na de gonadectomie werd nagegaan. Hieruit bleek dat tijd na de gonadectomie geen invloed heeft op de raceprestatie. Daarnaast werd een vergelijking gemaakt tussen raceprestaties van intacte greyhounds minstens 90 dagen na oestrus en gesteriliseerde dieren, aangezien de serum-progesteron waarden hier nagenoeg nihil waren door inactiviteit enerzijds en afwezigheid van de ovaria anderzijds. Ook deze vergelijking toonde geen verschil aan (Payne, 2013).

Hieruit concludeerde Payne (2013) dat de gonadectomie zowel op korte als op lange termijn geen effect uitoefent op de raceprestatie bij de greyhounds en dat progesteron zeer waarschijnlijk de oorzaak is van de vermindering van de raceprestatie in de dioestrus bij intacte greyhounds.

## 4 DISCUSSIE

### 4.1 NEOPLASIE

#### 4.1.1 Verhoogde incidentie van neoplasie na gonadectomie

De studie van Zink et al. (2014) betreffende 2505 vizsla's in de Verenigde Staten beoordeelde mogelijke associaties tussen de gonadectomie en bepaalde neoplasieën. Dit onderzoek toonde aan dat ggonadectomiseerde vizsla's een significant hogere kans hebben op het ontwikkelen van neoplasieën dan de intacte dieren, en dit steeds ongeacht de leeftijd bij gonadectomie. Hierop was echter één uitzondering te zien, namelijk dat de mannelijke dieren, ggonadectomiseerd op een leeftijd van <12 maand, geen significant hogere kans bleken te hebben op het ontwikkelen van hemangiosarcoom ten opzichte van de intacte dieren. Meer specifiek hebben ggonadectomiseerde vizsla's een 3,5 keer hoger risico op het ontwikkelen van mastceltumoren, een 4,5 keer hoger risico op het ontwikkelen van lymfoom/lymfosarcoom en een 5 keer hoger risico op het ontwikkelen van andere neoplasieën naast mastceltumoren, lymfoom/lymfosarcoom, hemangiosarcoom. Vervolgens hebben gesteriliseerde vrouwelijke vizsla's een 9 keer hoger risico en mannelijke vizsla's, gecastreerd na de leeftijd van 12 maand, een 5,5 keer hoger risico op het ontwikkelen van hemangiosarcoom (Zink et al., 2014).

Het verhoogde risico op het ontwikkelen van neoplasieën in ggonadectomiseerde vizsla's in deze huidige studie van Zink et al. (2014) was niet het resultaat van een verlengde levensduur: in deze studie was namelijk geen significant verschil op te merken tussen de levensduur bij ggonadectomiseerde versus intacte honden. Dit staat in contrast met de bevindingen van Hoffman et al. (2013) betreffende de levensduur bij multipale rassen, waaruit blijkt dat ggonadectomiseerde honden een langere levensduur hebben ten opzichte van intacte honden. In het onderzoek van Cooley et al. (2002) bleken de ggonadectomiseerde rottweilers langer te leven dan de intacte honden. Maar dit feit bleek echter geen reden te zijn voor de verhoogde incidentie van neoplasieën in dit ras. Er werd namelijk geen significant verschil gevonden tussen de incidentie van neoplasieën bij honden ggonadectomiseerd na de leeftijd van 1 jaar en intacte dieren (Cooley et al., 2002).

Vervolgens kan het feit dat verschillende neoplasieën eerder gediagnosticeerd worden bij ggonadectomiseerde honden mogelijk verklaard worden door de volgende redenering: eigenaars die het advies van hun dierenarts volgen om hun hond te steriliseren/castreren zijn meer geneigd met hun dier naar de dierenarts te gaan wanneer deze symptomen vertoont van een mogelijk nieuw ontstane aandoening. Deze eigenaars zijn ook vaker geneigd diagnostische onderzoeken te laten uitvoeren die neoplasieën aan het licht kunnen brengen. Deze redenering is evenwel gebaseerd op het feit dat eigenaars van honden die intact blijven, zich niet bewust zijn van de adviezen die dierenartsen meegeven betreffende de gonadectomie bij de hond of zij zich de gonadectomie niet kunnen permitteren (Zink et al., 2014).

Wanneer een causaal verband wordt aangetoond tussen de gonadectomie en een stijging in de incidentie van verschillende types van neoplasie, dan moet het mechanisme dat hierachter zit in acht genomen worden. In het verleden werden reeds de effecten van geslachtshormonen onderzocht op de orgaansystemen buiten het voortplantingsstelsel, en dit vooral op het immuunsysteem (Munoz-Cruz et al., 2011). Oestrogeen, progesteron en testosteron reguleren de groei, differentiatie, overleving en de functie van allerlei cellen die betrokken zijn in de homeostase en immuniteit (Zink et al., 2014). Deze rol zou gespeeld worden door middel van stimulatie van de telomerase activiteit door oestrogeen en androgenen. Immune cellen hebben oestrogeen receptoren die de T-cel activatie en differentiatie mediëren. Hieruit concluderen Zink et al. (2014) dat geslachtshormonen mogelijk een rol spelen in het behouden van het constante immunologische toezicht voor kankercellen. Vroege verwijdering van deze geslachtshormonen door gonadectomie zou interfereren met deze

immunologische afweer. Dit is mogelijk een verklaring voor de verhoogde incidentie van multipale neoplasieën in ggonadectomiseerde honden (Zink et al., 2014).

De studie van Torres de la Riva et al. (2013) en Hart et al. (2016) betreffende de golden en Labrador retriever resulteerden in volgende bevindingen: de golden en Labrador retriever reageren verschillend op de effecten van de gonadectomie, dit wat neoplasieën en gewrichtsaandoeningen betreft. Meer specifiek gericht op de neoplasieën hebben beide intacte rassen een prevalentie van 3%-5% voor het ontwikkelen van ten minste één neoplasie, met uitzondering van de mannelijk intacte golden retriever, voor welke de prevalentie van de ontwikkeling van ten minste één neoplasie 11% is. Vrouwelijke golden retrievers die gesteriliseerd worden na de leeftijd van 6 maand hebben een 3 tot 4 keer hogere kans op het ontwikkelen van ten minste één neoplasie en deze die gesteriliseerd worden tussen de leeftijd van 2 en 8 jaar hebben een 5,5 keer hogere kans op de ontwikkeling van mastceltumoren. Bij mannelijke golden retrievers had de gonadectomie geen effect op de ontwikkeling van neoplasieën met de uitzondering van het risico op de ontwikkeling van lymfosarcoom wanneer gecastreerd werd tussen de leeftijd van 6 en 11 maand (3 keer hoger risico). Bij mannelijke en vrouwelijke labrador retrievers had de gonadectomie echter geen enkel significant effect (Torres de la Riva et al., 2013; Hart et al., 2014).

Hieruit kunnen we concluderen dat de gonadale hormonen een protectief effect uitoefenen ten opzichte van de neoplasieën bij de vrouwelijke golden retriever. Ook kunnen we concluderen dat de relatief hoge prevalentie van ten minste één neoplasie bij de intacte mannelijke golden retriever, in combinatie met de relatieve afwezigheid van een effect van de gonadectomie (met uitzondering van lymfosarcoom) bij dit ras en geslacht, wijst op een hoog voorkomen van neoplasie dat niet beïnvloed wordt door gonadale hormonen. Hart et al. (2014) concludeerden, aan de hand van het feit dat gonadale hormonen een protectief effect uitoefenen ten opzichte van de neoplasieën bij de vrouwelijke golden retriever, dat metastatische neoplastische cellen receptoren hebben met een bijzondere sensitiviteit voor gonadale hormonen en dat veranderingen in deze hormoonspiegels een invloed uitoefenen op de differentiatie van deze cellen.

Het onderzoek van Hart et al. (2016) wijst uit dat de prevalenties van verschillende neoplasieën bij de Duitse herder niet significant beïnvloed worden door de gonadectomie, en dit steeds ongeacht het geslacht. Daarnaast is ook belangrijk om te vermelden dat de Duitse herder, in tegenstelling tot de golden retriever, lage prevalenties vertoont van lymfosarcoom, mastceltumoren, hemangiosarcoom, osteosarcoom.

Het onderzoek van Cooley et al. (2002) betreffende 683 rottweilers, focuste zich op de rol van de endogene geslachtshormonen in de osteosarcoomgenese. Uit het onderzoek bleek dat er een sterke inverse of negatieve associatie bestaat tussen de duur van blootstelling aan gonadale hormonen en het risico op ontwikkeling van osteosarcoom. Concreet betekent dit dat het risico op ontwikkeling van osteosarcoom significant stijgt wanneer ggonadectomiseerd wordt voor de leeftijd van 1 jaar. Hieruit blijkt dat blootstelling aan gonadale hormonen een protectief effect uitoefent wat betreft de ontwikkeling van deze soort neoplasie (Cooley et al., 2002). Deze bevinding wordt gesteund door de bevinding van Ru et al. (1997). In dit laatste onderzoek bleek namelijk dat ggonadectomiseerde dieren een significant hoger (2,2 keer) risico hadden op de ontwikkeling van osteosarcoom dan intacte dieren.

Een verklaring, die de voorgaande redenering van Zink et al. (2014) en Hart et al. (2014) ondersteunt, betreffende de associatie van de gonadectomie en verhoogde risico's op de ontwikkeling van neoplasieën, wordt vermeld in het onderzoek van Cooley et al. (2002): "Endogene geslachtssteroiden zoals oestrogeen en testosteron zouden kunnen dienen als pro-differentiatie agentia die de maligne transformatie van osteoblasten zouden inhiberen. Zij vormen een onderdeel van de interne omgeving en zijn essentieel voor de skeletale homeostase. Veranderingen in de gonadale hormoonspiegels zouden daarom een invloed hebben op de skeletale oncogenese". Opnieuw dus de redenering van een constant immunologisch toezicht voor kankercellen bij intacte honden door de aanwezigheid van de

geslachtssteroïden. Alternatief zou voorgaande inverse associatie bij de rottweiler toe te wijten zijn aan de indirecte effecten van de geslachtssteroïden op de lichamelijke conformatie en fysieke activiteit (Cooley et al., 2002).

Uit het onderzoek van Bryan et al. (2007), betreffende het nagaan of castratie een risicofactor is voor de ontwikkeling van prostaatneoplasie, blijkt dat gecastreerde mannelijke honden een significant hogere kans hebben op het ontwikkelen van prostaattumoren. Gecastreerde mannelijke honden hebben een significant ( $P < 0,0001$ ) hogere (8 keer) kans op het ontwikkelen van prostaat transitioneel celcarcinoom. De kans op ontwikkelen van prostaat adenocarcinoom bij gecastreerde honden was ook significant ( $P < 0,0001$ ) verhoogd (2 keer). Als laatste bleek de kans op het ontwikkelen van prostaat carcinoom bij gecastreerde honden significant ( $P < 0,0001$ ) verhoogd (bijna 4 keer). Wanneer de kans op het ontwikkelen van prostaatneoplasie algemeen bekeken werd, onafhankelijk van het histologisch type van de tumor, dan bleek de kans op het ontwikkelen van prostaatneoplasie significant verhoogd (2,8 keer) (Bryan et al., 2007). Daarnaast is het belangrijk te vermelden dat castratie de ontwikkeling van prostaattumoren niet zou initiëren maar de tumor progressie zou stimuleren (Bigliardi et al., 2012). Bovendien zou volgens het onderzoek van LeRoy en Northrup (2009) gonadectomie geassocieerd zijn met een verhoogde kans op de ontwikkeling van metastasen naar de longen en beenderen.

#### 4.1.2 Verlaagde incidentie van neoplasie na gonadectomie

Uit het onderzoek van Zink et al. (2014) betreffende 2505 vizsla's, waarvan 1360 vrouwelijke honden, bleken maar 11 honden melkkliertumoren te hebben, waarvan 10 honden gesteriliseerd waren na de leeftijd van 5 jaar. Dit betekent dat er een prevalentie is van melkkliertumoren van 0,48% in de vizsla populatie in de Verenigde staten (Zink et al, 2014). De resultaten uit dit onderzoek toonden dus aan dat melkkliertumoren geen grote zorg zijn bij de vrouwelijke vizsla, en dit ongeacht de reproductiestatus (Zink et al., 2014).

Uit het onderzoek van Hart et al. (2014) blijkt dat zowel de golden retriever als de labrador retriever een lage prevalentie vertonen van melkkliertumoren, en dit ongeacht de reproductiestatus. Meer specifiek werd er in het onderzoek van Hart et al. (2014) bij de intacte vrouwelijke golden retriever geen enkel geval gezien van melkkliertumoren, echter steeg deze prevalentie tot 3,5% wanneer gesteriliseerd werd tussen de leeftijd van 2 en 8 jaar. Deze stijging werd echter niet significant bevonden. Bij de intacte vrouwelijke Labrador retriever werd een prevalentie van melkkliertumoren gezien van 1,4%, welke steeg naar 2% indien gesteriliseerd werd tussen de leeftijd van 2 tot 8 jaar. Deze stijging werd wederom als niet significant beschouwd. Sterilisatie van de vrouwelijke golden en Labrador retriever oefent dus geen invloed uit op de prevalentie van melkkliertumoren (Hart et al., 2014). Hieruit kunnen we dus concluderen dat de gonadectomie geen extra protectief effect uitoefent tegen melkkliertumoren bij de golden en Labrador retriever en dat dit een ras is waarbij melkkliertumoren een lage prevalentie vertonen.

Dit kan evenwel te maken hebben met de leeftijdslimieten die Hart et al. (2014) toepasten in hun onderzoek: deze includeerden honden tot 8 jaar, terwijl de gemiddelde leeftijd van ontwikkeling van maligne melkkliertumoren tussen de 8 en 11 jaar ligt (Houlihan, 2017). Studies betreffende de vizsla (Zink et al., 2014) en Duitse herder (Hart et al., 2016) includeerden honden tot de leeftijd van 11 jaar aangezien in het verleden al bleek dat de gemiddelde leeftijd van diagnose van melkkliertumoren bij de hond 10,1 jaar is (Cohen et al., 1974; Hart et al., 2016). Zink et al. (2014) en Hart et al. (2016) concludeerden ook dat melkkliertumoren een lage prevalentie hebben in deze specifieke rassen in de Verenigde Staten.

Meer specifiek blijkt uit het onderzoek van Hart et al. (2016) betreffende 1170 Duitse herders in de Verenigde Staten, dat de prevalentie van melkkliertumoren bij vrouwelijke Duitse herders 3% bedraagt. De prevalentie van melkkliertumoren bij intacte vrouwelijke Duitse herders is 4,1%, welke stijgt tot 4,9% wanneer deze gesteriliseerd worden na de leeftijd van 6 maand. Deze stijging werd

echter niet significant bevonden. Sterilisatie voor de leeftijd van 6 maand toonde geen enkel geval van melkkliertumoren aan. Sterilisatie van de vrouwelijk Duitse herder oefent dus geen invloed uit op de prevalentie van melkkliertumoren (Hart et al., 2016). Hieruit kunnen we dus concluderen dat de gonadectomie geen extra protectief effect uitoefent tegen melkkliertumoren bij de Duitse herder en dat dit een ras is waarbij melkkliertumoren een lage prevalentie vertonen.

Voorgaande prevalenties van melkkliertumoren bij intacte dieren zijn significant lager dan in landen waar de gonadectomie enkel toegepast wordt om medische redenen, dit is vooral in Europese landen zo (Sallander et al., 2001). In de Verenigde Staten wordt vooral vroeg gesteriliseerd, namelijk voor de eerste oestrus, waardoor de populatie van intacte dieren logischerwijze lager is dan in Europese landen waar de gonadectomie niet standaard uitgevoerd wordt. Voorgaand gegeven in combinatie met het feit dat melkkliertumoren zich gemiddeld uiten rond de leeftijd van 8-10 jaar (Cohen et al., 1974; McKenzie, 2010; Dobson, 2013; Hart et al., 2016) kan de lage prevalentie van melkkliertumoren bij intacte dieren in de Verenigde Staten verklaren (Sallander et al., 2001; Sanborn, 2007; McKenzie, 2010; Houlihan, 2017).

## 4.2 ORTHOPEDISCHE AANDOENINGEN

Wanneer golden retrievers gegonadectomiseerd worden voor de leeftijd van 6 maand hebben de mannelijke en vrouwelijke honden respectievelijk 5 en 4 keer meer kans op de ontwikkeling van ten minste één gewrichtsaandoening. Wanneer de mannelijke honden gecastreerd worden tussen 6 en 11 maand hebben deze bijna 3 keer meer kans op de ontwikkeling van ten minste één gewrichtsaandoening (Hart et al., 2016). De algemene prevalentie van heupdysplasie bij de golden retrievers in het onderzoek van Hart et al. (2014) is 6% waarvan 3,9% bij de intacte honden en 7,4% bij de gegonadectomiseerde honden. De algemene prevalentie van voorste kruisbandruptuur bij deze honden is 3,2% waarvan 0% bij de intacte honden en 5,2% bij de gegonadectomiseerde dieren. Zowel bij mannelijke als vrouwelijke golden retrievers wordt elleboogdysplasie niet significant beïnvloed door de castratie, en dit bij geen enkele leeftijdscategorie. Een samenvatting van deze bevindingen wordt weergegeven in de overzichtstabel in bijlage 3.

Wanneer mannelijke golden retrievers gecastreerd worden voor de leeftijd van 6 maand hebben ze 3,5 keer meer kans op de ontwikkeling van heupdysplasie ten opzichte van intacte honden en wanneer ze gecastreerd worden tussen 6 en 11 maand of tussen 2 en 8 jaar hebben ze dubbel zoveel kans als de intacte honden. Heupdysplasie wordt bij vrouwelijke golden retrievers niet significant beïnvloed door de gonadectomie (Hart et al., 2014). Voorste kruisband rupturen werden nooit gezien bij intacte mannelijke en vrouwelijke golden retrievers. Dit kan mogelijk mede liggen aan het feit dat in de Verenigde Staten vroege gonadectomie toegepast wordt en de meeste honden maar intact blijven tot de eerste oestrus (Hart et al., 2016). Wanneer mannelijke golden retrievers gecastreerd worden voor de leeftijd van 6 maand, tussen 6 en 11 maand of tussen 2 en 8 jaar hebben ze respectievelijk 9, 3 en 3 keer meer kans op de ontwikkeling van een voorste kruisband ruptuur. De vrouwelijke golden retrievers hebben voor dezelfde leeftijdscategorieën, zoals hierboven vermeld, respectievelijk 11, 5 en 3,5 keer zoveel kans op de ontwikkeling van een voorste kruisband ruptuur (Hart et al., 2014).

Wanneer Labrador retrievers gegonadectomiseerd worden voor de leeftijd van 6 maand hebben de mannelijke en vrouwelijke honden respectievelijk 2,5 en 2 keer zoveel kans op de ontwikkeling van ten minste één gewrichtsaandoening. Wanneer de vrouwelijke honden gesteriliseerd worden tussen 6 en 11 maand hebben ze dubbel zoveel kans op de ontwikkeling van ten minste één gewrichtsaandoening. De algemene prevalentie van heupdysplasie bij de Labrador retrievers in het onderzoek van Hart et al. (2014) is 1,9% waarvan 1,7% bij de intacte honden en 2% bij de gegonadectomiseerde honden. De algemene prevalentie van voorste kruisbandruptuur bij deze Labrador retrievers is 2,4% waarvan 2,3% bij de intacte honden en 2,6% bij de gegonadectomiseerde dieren. De algemene prevalentie van elleboogdysplasie bij deze honden is 0,8% waarvan 0,8% bij de intacte honden en 0,8% bij de

gegonadectomiseerde honden. Een samenvatting van deze bevindingen wordt weergegeven in de overzichtstabel in bijlage 3.

Heupdysplasie wordt in tegenstelling tot de mannelijke Labrador retriever bij de vrouwelijk Labrador retriever wel beïnvloed door de gonadectomie. Wanneer de vrouwelijke honden gonadectomie ondergaan voor de leeftijd van 6 maand, tussen 6 en 11 maand of tussen 12 en 23 maand hebben ze een 2,5-3 keer hogere prevalentie van heupdysplasie dan intacte vrouwelijke dieren. Wanneer mannelijke Labrador retrievers gecastreerd worden voor de leeftijd van 6 maand hebben ze 3,3 keer meer kans om een voorste kruisband ruptuur te ontwikkelen ten opzichte van intacte honden. Bij de vrouwelijke Labrador retrievers wordt de prevalentie van een voorste kruisband ruptuur niet significant beïnvloed door de gonadectomie. Wanneer de mannelijke Labrador retrievers gecastreerd worden voor de leeftijd van 6 maand hebben ze 7 keer zoveel kans op de ontwikkeling van elleboogdysplasie ten opzichte van de intacte mannelijke honden. Wanneer ze gecastreerd worden tussen 2 en 8 jaar hebben ze 3,5 keer zoveel kans. Bij deze vrouwelijke honden wordt elleboogdysplasie niet beïnvloed door de gonadectomie (Hart et al., 2016).

Wanneer mannelijke Duitse herders gecastreerd worden voor de leeftijd van 1 jaar hebben ze 2,7 keer zoveel kans op de ontwikkeling van ten minste één gewrichtsaandoening. Wanneer vrouwelijke Duitse herders gesteriliseerd worden voor de leeftijd van 1 jaar hebben ze 3,2 keer zoveel kans op de ontwikkeling van ten minste één gewrichtsaandoening (Hart et al., 2016). De algemene prevalentie van heupdysplasie bij de Duitse herder in het onderzoek van Hart et al. (2016) is 4,7% waarvan 4,5% bij de intacte dieren en 4,9% bij de gegaonadectomiseerde dieren. De algemene prevalentie van voorste kruisbandrupturen bij de Duitse herders is dit onderzoek is 2,1% waarvan 0,7% bij de intacte dieren en 4% bij de gegaonadectomiseerde dieren. De algemene prevalentie van elleboogdysplasie bij de Duitse herders in dit onderzoek is 1,4% waarvan 1,5% bij de intacte dieren en 1,4% bij de gegaonadectomiseerde dieren (Hart et al., 2016). Een samenvatting van deze bevindingen wordt weergegeven in de overzichtstabel in bijlage 3.

Heupdysplasie bij de Duitse herder wordt niet significant beïnvloed door de gonadectomie, en dit zowel bij mannelijke als vrouwelijke honden. Mannelijke Duitse herders die gecastreerd worden voor de leeftijd van 1 jaar hebben 14,5 keer zoveel kans op de ontwikkeling van voorste kruisband rupturen. Wanneer deze vrouwelijke dieren gesteriliseerd worden voor de leeftijd van 1 jaar hebben ze 11 keer zoveel kans op de ontwikkeling van voorste kruisband rupturen. Elleboogdysplasie wordt bij de mannelijke en vrouwelijke Duitse herders niet significant beïnvloed door de gonadectomie (Hart et al., 2016).

Een meermaals onderzochte redenering waarom vroege gonadectomie een stijgend effect zou hebben op de prevalentie van gewrichtsaandoening bij honden luidt als volgt: het toepassen van de gonadectomie vooraleer de groeiplaten volledig gesloten zijn, zou ervoor zorgen dat de beenderen langer blijven groeien dan normaal het geval zou zijn bij de intacte honden, dit door het uitstellen van de groeiplaat sluiting. Dit zou de gewrichtsopstelling verstoren doordat lange beenderen langer blijven doorgroeien, waardoor deze honden mogelijk een klinische gewrichtsaandoening zouden kunnen ontwikkelen (Sanborn, 2007; Hart et al., 2014; Hart et al., 2016). Het verschil tussen rassen onderling zou verklaard kunnen worden door het feit dat de groeiplaten van de verschillende rassen een verschillende sensitiviteit hebben voor de verwijdering van de gonadale hormonen. Daarnaast zouden de groeiplaten ook aan verschillende snelheden dicht groeien tussen rassen onderling en zelfs tussen verschillende beenderen onderling wat kan zorgen voor niet-proportionele conformaties (Hart et al., 2014). Als laatste vermelden Hart et al. (2014) dat het tijdstip waarop groeiplaat sluiting zich zou voordoen ook verschilt tussen mannelijke en vrouwelijke honden. Bij de mannelijke honden zou dit op een eerder tijdstip gebeuren.

Daarnaast kan de body-conditie-score mogelijk ook een invloed uitoefenen op de prevalentie van gewrichtsaandoeningen bij gegaonadectomiseerde honden. In het onderzoek van Hart et al. (2016)



werd dit gegeven onderzocht. De body-conditie-scores van ggonadectomiseerde Duitse herders met een gewrichtsaandoening werden vergeleken met de body-conditie-scores van ggonadectomiseerde Duitse herders zonder een gewrichtsaandoening. Hieruit bleek dat de body-conditie-scores van zowel ggonadectomiseerde honden met als zonder gewrichtsaandoening rond de 5 bleken te liggen, wat een ideale body-conditie-score is voor dit specifiek ras. In het onderzoek van Hart et al. (2014) werd dit gegeven ook onderzocht bij de golden en Labrador retrievers. Hier bleek dat ggonadectomiseerde honden een variabele stijging hadden in body-conditie-score, namelijk een stijging van 0,5 tot 1. Hierop was echter één uitzondering te zien, namelijk de ggonadectomiseerde Labrador retrievers hadden een stijging in body-conditie-score van 1,5 wat betreft elleboogdysplasie.

Wat betreft de stijging in prevalentie van voorste kruisband rupturen bij ggonadectomiseerde honden: uit een onderzoek van Duerr et al. (2007) bleek dat, wanneer de honden ggonadectomiseerd werden voor de leeftijd van 6 maand, de hoek van het tibiaal plateau overmatig groot werd. Dit voorgaand feit is een gekend risico voor de ontwikkeling van voorste kruisband rupturen. Wanneer de gonadectomie uitgevoerd werd na de leeftijd van 6 maand, werd deze hoek minder groot en gaf dit zo een dalend risico op de ontwikkeling van voorste kruisband rupturen (Hart et al., 2016).

### 4.3 URINAIRE INCONTINENTIE

In het onderzoek van Beauvais et al. (2012b) werd het verband tussen de gonadectomie en de ontwikkeling van urinaire incontinentie aangekaart. Deze systematische herziening van reeds bestaande literatuur over urinaire incontinentie bij de hond kon slechts een zwak verband aantonen tussen de gonadectomie en de ontwikkeling van urinaire incontinentie. Andere studies rapporteerden dan weer dat de leeftijd op het moment van gonadectomie een invloed kan hebben op de ontwikkeling van verworven urinaire incontinentie. De studie van Hart et al. (2016) suggereert dat, wanneer de leeftijd op het moment van gonadectomie stijgt, de prevalentie van verworven urinaire incontinentie ook stijgt. Daarnaast toonde het onderzoek van De Bleser et al. (2011) aan dat vroege sterilisatie op de leeftijd van 4-6 maand leidt tot een reductie van verworven urinaire incontinentie. Byron et al. (2017) suggereren daarentegen dat er geen significante associatie bestaat tussen leeftijd op het moment van gonadectomie en de ontwikkeling van verworven urinaire incontinentie.

Meer specifiek werd in het onderzoek van Hart et al. (2016), betreffende urinaire incontinentie bij de Duitse herder, onderzocht of dit ras een verhoogde prevalentie heeft van deze aandoening na gonadectomie. Er werd geen enkele intacte vrouwelijke Duitse herder gezien die urinaire incontinentie verworven had. Wanneer deze honden gesteriliseerd werden voor de leeftijd van 6 maand, bedroeg de prevalentie van urinaire incontinentie 4,7%. Wanneer deze honden gesteriliseerd werden tussen 6-11 maand, bedroeg de prevalentie 7,3%. Deze laatste stijging werd als significant bevonden. De gemiddelde leeftijd waarop urinaire incontinentie optreedt bij de Duitse herder na gonadectomie voor de leeftijd van 1 jaar is 5,3 jaar (Hart et al., 2016).

Voorgestelde mechanismen die aan de oorzaak zouden liggen van urinaire incontinentie zijn: gedaalde niveaus van endogeen oestrogeen, welke de spanning in de urethrale sfincter zou verminderen; gestegen gonadotropine niveaus; verminderde gonadotropine of cyclo-oxygenase-2 receptor expressie; gedaalde hoeveelheid van glad spierweefsel in de urethra en blaas; veranderingen in de collageen structuur; verkorting van de urethra en een meer caudaal gelegen blaashals (Gregory et al., 1992; Gregory, 1994; Byron et al., 2007; Noël et al., 2010; Beauvais et al., 2012b).

Hieruit blijkt dat verder onderzoek naar de prevalentie van urinaire incontinentie, als een gevolg van de gonadectomie, noodzakelijk is en dat de associatie tussen de leeftijd op het moment van de gonadectomie en de ontwikkeling van urinaire incontinentie verder onderzocht moet worden. Hier is het belangrijk om te vermelden dat raspredisposities steeds in het achterhoofd gehouden moet worden.

## 4.4 OBESITAS

Verscheidende retrospectieve studies hebben in het verleden al eerder aangetoond dat er na de gonadectomie een verhoogde body-conditie-score optreedt (Root Kustritz, 2007; Lefebvre et al., 2013; Houlihan, 2017), en dit tussen 2 maand en 2 jaar na de gonadectomie (Lefebvre et al., 2013; Torres de la Riva et al., 2013; Houlihan, 2017).

De prevalentie van obesitas in het onderzoek van Lefebvre et al. (2013) bedraagt 52,9% in de algemene populatie waarvan 37,2% bij de intacte dieren en 66,4% bij de gemonadectomiseerde dieren. Meer specifiek blijkt uit dit onderzoek van Lefebvre et al. (2013) dat gemonadectomiseerde honden een significant ( $P < 0,001$ ) hoger risico hebben op de ontwikkeling van obesitas, een stijging welke enkel significant is de eerste 2 jaar na gonadectomie. Daarnaast blijken de intacte mannelijke honden een significant ( $P < 0,001$ ) lager risico te hebben op de ontwikkeling van obesitas in vergelijking met vrouwelijke intacte dieren. Wanneer we de twee gemonadectomiseerde geslachten vergelijken zien we evenwel geen significant verschil in de prevalentie van obesitas. Ook blijkt uit dit onderzoek dat de leeftijd op het moment van gonadectomie geen invloed uitoefent op de kans op het ontwikkelen van obesitas in het latere leven. Als laatste blijken ook de reuzenrassen meer aanleg te hebben voor de ontwikkeling van obesitas, en dit ongeacht de reproductiestatus (Lefebvre et al., 2013).

## 4.5 LEVENSDUUR

Uit een meer rassespecifiek onderzoek van Michell (1999), betreffende de gemiddelde leeftijd op het moment van sterven bij 101 rottweilers in het Verenigd Koninkrijk, blijkt dat de gemiddelde leeftijd op het moment van sterven 9,8 jaar bedraagt. In het onderzoek van Cooley et al. (2002), betreffende osteosarcoom bij rottweilers uit de Verenigde Staten, blijkt de gemiddelde leeftijd op het moment van sterven 9,5 jaar te zijn. Uit deze studie blijkt ook dat gemonadectomiseerde mannelijke en vrouwelijke rottweilers langer leven dan deze die intact blijven.

Uit een onderzoek van Waters et al. (2009), welke betrekking heeft tot een groep uitzonderlijk oudere rottweilers, blijkt echter dat de intacte dieren langer leven dan de gemonadectomiseerde dieren. Dit onderzoek wijst uit dat hoe langer de dieren blootgesteld worden aan ovariële hormonen, hoe langer de levensduur zal zijn: intact blijven wordt in dit onderzoek dus gezien als een positief effect om de levensduur te verlengen (Waters et al., 2009). Meer specifiek blijken rottweilers die gedurende de eerste 8 jaar van hun leven intact blijven en dus blootgesteld worden aan ovariële hormonen, een significant ( $P = 0,002$ ) hogere (3,2 keer) kans te hebben om een uitzonderlijke leeftijd te bereiken (Michell, 1999; Waters et al., 2009; Waters et al., 2011). Deze uitzonderlijke leeftijd blijkt uit het onderzoek van Waters et al. (2011), betreffende een groep rottweilers met een boven gemiddelde leeftijd,  $\geq 13$  jaar te zijn. Dit is uitzonderlijk aangezien de gemiddelde bereikte leeftijd van rottweilers in de Verenigde Staten en Verenigd Koninkrijk 9,5-9,8 jaar bedraagt (Michell, 1999; Cooley et al., 2002).

Wanneer vrouwelijke en mannelijke rottweilers met elkaar vergeleken worden, blijkt dat vrouwelijke rottweilers een significant ( $P = 0,006$ ) hogere kans hebben om een oudere leeftijd te bereiken dan mannelijke honden (Waters et al., 2009). Uit de studie blijkt ook dat, wanneer vrouwelijke rottweilers toch gesteriliseerd worden na de leeftijd van 4 jaar, ze een significant ( $P < 0,001$ ) hogere (3,2 keer) kans hebben om een oudere leeftijd te bereiken dan mannelijke dieren gecastreerd na de leeftijd van 4 jaar. Wanneer er gesteriliseerd wordt voor de leeftijd van 4 jaar, hebben de vrouwelijke dieren een aanzienlijke kleiner voordeel ten opzichte van mannelijke dieren wat betreft de levensduur (Houlihan, 2017). Een samenvatting wordt weergegeven in tabellen 19 en 20 (Waters et al., 2009).

Tabel 19: De odds ratio (95% betrouwbaarheidsinterval (BI)) voor levensduur bij vrouwelijke t.o.v. mannelijke rottweilers, algemeen en bij 2 leeftijdscategorieën waarin de gonadectomie toegepast werd (Naar: Waters et al., 2009)

Teef t.o.v. reu		Teef t.o.v. reu < 4 jaar		Teef t.o.v. reu > 4 jaar	
OR (95%BI)	P waarde	OR (95%BI)	P waarde	OR (95%BI)	P waarde
2,0 (1,2-3,3)	0,006	1,2 (0,7-2,2)	0,55	3,2 (1,8-5,7)	<0,0001

Tabel 20: De odds ratio (95% betrouwbaarheidsinterval (BI)) voor levensduur bij rottweilers, bij verschillende leeftijdscategorieën waarin de gonadectomie toegepast werd (Naar: Waters et al., 2009)

5-24 maand		2-6 jaar		6-8 jaar	
OR (95%BI)	P waarde	OR (95%BI)	P waarde	OR (95%BI)	P waarde
1,0		2,1 (0,8-3,4)		3,2 (1,6-6,7)	0,002

Variatie in één enkel ras kan mogelijk te wijten zijn aan genetische factoren die verschillen in de groepen die onderzocht werden, hormonale veranderingen die tot de dag van vandaag nog niet geïdentificeerd zijn of aan lagere incidenties van obesitas ten opzichte van andere groepen. Obesitas resulteert namelijk zelf ook in een vermindering van de levensduur bij honden (Root Kustritz, 2012).

Uit de studie van Zink et al. (2014) bleek dat ggonadectomiseerde vizsla's significant hogere risico's vertonen op de ontwikkeling van verschillende neoplasieën. Met dit gegeven zouden we verwachten dat de levensduur van ggonadectomiseerde vizsla's dus lager ligt dan de intacte dieren. Uit het onderzoek van Zink et al. (2014) bleek echter dat de levensduur bij ggonadectomiseerde vizsla's niet significant verschilt van de levensduur bij intacte vizsla's (Houlihan, 2017).

## 5 CONCLUSIE

Analyses van de resultaten van voorgaande onderzoeken suggereren dat de gonadectomie niet vanzelfsprekend voor een gezondere en stabielere hond zal zorgen, zoals in het verleden werd gedacht. De risico's op verschillende aandoeningen stijgen, waar de risico's voor andere aandoeningen dan weer dalen. Deze studies benadrukken meermaals het belang van aanvullend onderzoek om de interactie tussen geslachtshormonen en de verschillende lichaamssystemen en doelorganen bij honden verder uit te klaren.

De resultaten van rasspecifieke onderzoeken sturen de individuele adviezen die dierenartsen meegeven aan hun patiënten en delen in het belang van het creëren van honden met een betere gezondheid. Het leert de dierenartsen individuele adviezen te creëren die rekening houden met de karakteristieken van de patiënt (leeftijd, het ras, het geslacht, de body-conditie-score, genetische eigenschappen, medische voorgeschiedenis) maar ook met welk doel het dier gehouden zal worden (gezelschapshond, politiehond, hulphond etc.), de huishoudelijke omgeving, het karakter van het dier en als laatste de eigenaar.

Daarnaast moeten ook alle aspecten van verzorging, management en medische behandelingen, betreffende de veel voorkomende aandoeningen bij een specifiek ras, besproken worden vooraleer men tot een conclusie kan komen wat betreft het beste advies omtrent de gonadectomie voor een individuele patiënt. In het verleden werden verschillende rassen vaak over één kam geschoren wat betreft het advies voor de gonadectomie, terwijl deze rassen onderling juist enorm veel kunnen verschillen wat betreft de effecten die de gonadectomie teweeg kan brengen.

Als laatste is het belangrijk te vermelden dat vele onderzoeken, betreffende de effecten van de gonadectomie, honden includeren die vooral prepuberale gonadectomie ondergaan in de Verenigde Staten. Zo zijn er dus relatief weinig intacte honden aanwezig in deze populaties wat zorgt voor niet representatieve resultaten betreft prevalenties van aandoeningen bij de intacte hondenpopulatie

wereldwijd. Hondenpopulaties uit meerdere landen includeren in verschillende onderzoeken is essentieel aangezien niet elk land dezelfde adviezen hanteert wat betreft de leeftijd op het moment van de gonadectomie.

## BIJLAGEN

Bijlage 1: Overzichtstabel: neoplasieën bij de vizsla (naar: Zink et. al., 2014).

Neoplasie	< 6 maand		7-12 maand		> 12 maand		Alle leeftijden	
	OR (95%BI)	P waarde	OR (95%BI)	P waarde	OR (95%BI)	P waarde	OR (95%BI)	P waarde
Mastceltumoren	2,8 (5-0-1,6)	<0,001	2,0 (3,9-1,1)	0,030	4,5 (7,0-2,9)	<0,001	3,5 (5,4-2,3)	<0,001
Hemangiosarcoom (vrouwelijke dieren)	6,0 (21,3-1,7)	0,006	-	-	11,5 (38,5-3,5)	<0,001	9,0 (29,4-2,8)	<0,001
Hemangiosarcoom (mannelijke dieren)	2,0 (7,3-0,6)	0,283	-	-	5,3 (18,2-1,5)	0,009	0,6 (1,4-0,3)	0,249
Lymfoom/lymfosarcoom	3,5 (9,6-1,3)	0,017	3,1 (9,4-1,0)	0,041	5,2 (12,0-2,2)	<0,001	4,3 (9,7-1,9)	<0,001
Andere neoplasieën	4,1 (6,1-2,8)	<0,001	5,0 (7,5-3,4)	<0,001	5,4 (7,5-3,9)	<0,001	5,0 (6,8-3,6)	<0,001
Neoplasieën gecombineerd (Mannelijk en vrouwelijk)	3,7 (5,1-2,7)	<0,001	4,0 (5,5-2,9)	<0,001	5,7 (7,4-4,4)	<0,001	-	-
Neoplasieën gecombineerd (vrouwelijke dieren)	-	-	-	-	-	-	6,5 (9,2-4,5)	<0,001
Neoplasieën gecombineerd (mannelijke dieren)	-	-	-	-	-	-	3,6 (4,9-2,6)	<0,001

Bijlage 2: Overzichtstabel: het effect van de gonadectomie op de prevalenties van verschillende neoplasieën bij verschillende rassen (Naar: Zink et al., 2014; Hart et al., 2014; Hart et al., 2016; Cooley et al., 2002)

Ras	Neoplasie	Prevalentie onderzoekspopulatie	Prevalentie intacte honden	Prevalentie ggonadectomiseerde honden
Vizsla	Mastceltumoren	5,9%	2,5%	8,5%
	Hemangiosarcoom	2,8%	1,3%	4,1%
	Lymfoom/lymfosarcoom	1,9%	0,7%	2,7%
Golden retriever	Mastceltumoren	2,8%	2%	3,2%
	Hemangiosarcoom	2,3%	2,6%	2,1%
	Lymfoom/lymfosarcoom	4,7%	3,1%	5,8%
Labrador retriever	Mastceltumoren	2%	2,1%	2%
	Hemangiosarcoom	0,7%	0,9%	0,5%
	Lymfoom/lymfosarcoom	0,7%	0,9%	0,5%
Duitse herder	Mastceltumoren	0,3%	0,3%	0,2%
	Hemangiosarcoom	0,3%	0,5%	0%
	Lymfoom/lymfosarcoom	10,2%	7,2%	3,2%
	Osteosarcoom	0,3%	0,2%	0,2%
Rottweiler	Osteosarcoom	12,6%	7,5%	14,7%

Bijlage 3: Overzichtstabel: het effect van de gonadectomie op de prevalenties van verschillende gewrichtsaandoeningen bij verschillende rassen (Naar: Hart et al., 2014; Hart et al., 2016)

Ras	Gewrichtsaandoening	Prevalentie onderzoekspopulatie	Prevalentie intacte honden	Prevalentie gemonadectomiseerde honden
Golden retriever	Heupdysplasie	6%	3,9%	7,4%
	Voorste kruisband ruptuur	3,2%	0%	5,2%
	Elleboogdysplasie	2%	1,8%	2,2%
Labrador retriever	Heupdysplasie	1,9%	1,7%	2%
	Voorste kruisband ruptuur	2,4%	2,5%	2,6%
	Elleboogdysplasie	0,8%	0,8%	0,8%
Duitse herder	Heupdysplasie	4,8%	4,5%	4,9%
	Voorste kruisband ruptuur	2,1%	0,7%	4%
	Elleboogdysplasie	1,4%	1,5%	1,4%

## REFERENTIELIJST

- Beauvais, W., Cardwell, J.M., Brodbelt, D.C., 2012a. "The effect of neutering on the risk of mammary tumours in dogs: a systematic review." *Journal of Small Animal Practice*, no. 53: 314–322.
- Beauvais, W., Cardwell, J.M., Brodbelt, D.C., 2012b. "The effect of neutering on the risk of urinary incontinence in bitches: a systematic review." *Journal of Small Animal Practice*, no. 53: 198–204.
- Bell, F.W., Klausner, J.S., Hayden, D.W., Feeney, D.A., Johnston, S.D., 1991. "Clinical and pathologic features of prostatic adenocarcinoma in sexually intact and castrated dogs: 31 cases (1970-1987)." *Journal of the American Veterinary Medical Association*: 1623-1630.
- Bigliardi, E., Bresciani, C., Cantoni, A.M., Di Ianni, F., Morini, G., Voccia, S., Corradi, A, Parmigiani, E., 2012. "Canine Prostate Carcinoma: Four Clinical Cases in Sexually Intact and Neutered Dogs ." *Open Journal of Urology*: 232-236.
- Bryan, J.N., Keeler, M.R., Henry, C.J., Bryan, M.E., Hahn, A.W., Caldwell, C.W., 2007. "A population study of neutering status as a risk factor for canine prostate cancer." *Prostate*: 1174-1181.
- Byron, J.K., March, P.A., Chew, D.J., DiBartola, S.P., 2007. "Effect of phenylpropanolamine and pseudoephedrine on the urethral pressure profile and continence scores of incontinent female dogs." *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 21: 47-53.
- Byron, J.K., Taylor, K.H., Phillips, G.S., Stahl, M.S., 2017. "Urethral Sphincter Mechanism Incompetence in 163 Neutered Female Dogs: Diagnosis, Treatment, and Relationship of Weight and Age at Neuter to Development of Disease." *Journal of Veterinary Internal Medicine*: 442-448.
- Cohen, D., Reif, J.S., Brodey, R.S., Keise, H., 1974. "Epidemiological Analysis of the Most Prevalent Sites and Types of Canine Neoplasia Observed in a Veterinary Hospital." *Cancer Research* 34: 2859-2868.
- Cooley, D.M., Beranek, B.C., Schlittler, D.L., Glickman, N.W., Glickman, L.T., Waters, D.J., 2002. "Endogenous Gonadal Hormone Exposure and Bone Sarcoma Risk." *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, no. 11: 1434–1440.
- Davidson E.B., Moll H.D., Payton M.E., 2004. "Comparison of laparoscopic ovariohysterectomy and ovariohysterectomy in dogs." *Veterinary Surgery*: 62 - 69.
- De Bleser, B., Brodbelt, D.C., Gregory, N.G., Martinez, T.A., 2011. "The association between acquired urinary sphincter mechanism incompetence in bitches and early spaying: a case-control study." *Veterinary Journal*, 187: 42-47.
- Dewulf, J., 2017. "Maatstaven voor associatie." In *Inleiding tot de veterinaire epidemiologie, eerste editie*, Acco, Leuven, België, pp. 125-130
- Diesel, G., Brodbelt, D., Laurence, C., 2010. "Survey of veterinary practice policies and opinions on neutering dogs." *The Veterinary Record*, 166: 455-458.
- Dobson, J.M., 2013. "Breed-Predispositions to Cancer in Pedigree Dogs." *ISRN Veterinary Science*,; Article ID 941275, 23 pgs.
- Duerr, F.M., Duncan, C.G., Savicky, R.S., Park, R.D., Egger, E.L., Palmer, L.H., 2007. "Risk factors for excessive tibial plateau angle in large-breed dogs with cranial cruciate disease." *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 231: 1688-1691.

- Gregory, S.P., 1994. "Developments in the understanding of the pathophysiology of urethral sphincter mechanism incompetence in the bitch." *British Veterinary Journal*, 150: 135-150.
- Gregory, S.P., Parkinson, T.J., Holt, P.E., 1992. "Urethral conformation and position in relation to urinary incontinence in the bitch." *The Veterinary Record*, 131: 167-170.
- Hart, B.J., Hart, L.A., Thigpen, A.P., Willits, N.H., 2014. "Long-term health effects of neutering dogs: comparison of Labrador Retrievers with Golden Retrievers." *Plos One Vol. 9*, no. 7: e102241.
- Hart, B.L., Hart, L.A., Thigpen, A.P., Willits, N.H., 2016. "Neutering of German Shepherd dogs: associated joint disorders, cancers and urinary incontinence." *Veterinary Medicine and Science*, no. 2: 191-199.
- Hoffman, J.M., Creevy, K.E., Promislow, D.E.L., 2013. "Reproductive capability is associated with lifespan and cause of death in companion dogs." *Plos One Vol.8*, no. 4: e61082.
- Houlihan, K. E., 2017. "A literature review on the welfare implications of gonadectomy of dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association*, Vol. 250. No.10: 1155-1166.
- Haupt, K.A., Coren, B.S., Hintz, H.F., Hilderbrant, J.E., 1979. "Effect of Sex and Reproductive Status on Sucrose Preference, Food Intake, and Body Weight of Dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 174, n.10: 1083-1085.
- Howe, L.M., Slater, M.R., Boothe, H.W., Hobson, H.P., Holcom, J.L., Spann, A.C., 2001. "Long-term outcome of gonadectomy performed at an early age or traditional age in dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association* 218, no. 2: 217-221.
- Howe, L.M., 2015. "Current perspectives on the optimal age to spay/castrate dogs and cats." *Veterinary Medicine: Research and Reports*, 6: 171-180.
- Itoh, T., Uchida, K., Ishikawa, K., et al., 2005. "Clinicopathological survey of 101 canine mammary gland tumors: differences between small-breed dogs and others." *Journal of Veterinary Medical Science*, vol. 67, no. 3, 345–347.
- Kim, H.H., Yeon, S.C., Haupt, K.A., Lee, H.C., Chang, H.H., Lee, H.J., 2006. "Effects of ovariohysterectomy on reactivity in German Shepherd dogs." *The Veterinary Journal*, no. 172: 154–159.
- Lefebvre, S.L., Yang, M., Wang, M., Elliott, D.A., Buff, P.R., Lund, E.M., 2013. "Effect of age at gonadectomy on the probability of dogs becoming overweight." *Journal of the American Veterinary Medical Association* No. 2, no. 243: 236-243.
- LeRoy, B.E., Northrup, N., 2009. "Prostate cancer in dogs: Comparative and clinical aspects." *The Veterinary Journal*, 180, no.2: 149-162.
- Lord, L.K., Yaissle, J.E., Marin, L., Couto, C.G., 2007. "Results of a Web-Based Health Survey of Retired Racing Greyhounds." *Journal of Veterinay Internal Medicine*: 1243–1250.
- McKenzie, B., 2010. "Evaluating the benefits and risks of neutering dogs and cats." *CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources*, no. 5: 45.
- Michell, A.R., 1999. "Longevity of British breeds of dog and its relationships with sex, size, cardiovascular variables, and disease." *Veterinary Record*, 27: 625-629.
- Munoz-Cruz, S., Togno-Pierce, C., Morales-Montor, J., 2011. "Non-reproductive effects of sex steroids: their immunoregulatory role." *Current Topics in Medicinal Chemistry*, Vol. 11, no. 13: 1714-1727.



- New, J.C, Kelch, W.J., Hutchison, J.M., Salman, M.D., King, M., Scarlett, J.M., Kass, P.H., 2004. "Birth and death rate estimates of cats and dogs in U.S. households and related factors." *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 7: 229-241.
- Noël, S., Claeys, S., Hamaide, A, 2010. "Acquired urinary incontinence in the bitch: Update and perspectives from human medicine. Part 2: The urethral component, pathophysiology and medical treatment." *The Veterinary Journal*, 186: 18-24.
- Payne, R.M., 2013. "The effect of spaying on the racing performance of female greyhounds." *The Veterinary Journal*, no. 198: 372-375.
- Perez Alenza, M.D., Pena, L., Del Castillo, N., Nieto, A.I., 2000. "Factors influencing the incidence and prognosis of canine mammary tumours." *Journal of Small Animal Practice*: 287-291.
- Reichler, I.M., 2009. "Gonadectomy in Cats and Dogs: A Review of Risks and Benefits." *Reproduction in Domestic Animals*, no. 44: 29-35.
- Reichler, I.M., Hubler, M., 2014. "Urinary Incontinence in the Bitch: An Update." *Reproduction in Domestic Animals*, 49, suppl.2: 75-80.
- Root Kustritz, M.V., 2007. "Determining the optimal age for gonadectomy of dogs and cats." *Journal of the American Veterinary Medical Association*, no. 231: 1665-1675.
- Root Kustritz, M.V., 2008. "Determining the best age at which to spay or neuter: an evidence-based analysis.": A paper of the College of Veterinary Medicine - University of Minnesota.
- Root Kustritz, M.V., 2012. "Effects of surgical sterilization on canine and feline health and on society." *Reproduction in Domestic Animals*, no. 47: 214–222.
- Ru, G., Terracini, B., Glickman, L.T., 1997. "Host related risk factors for canine osteosarcoma." *Épidémiologie et Santé Animale*: 31-32.
- Sallander, M., Hedhammer, A., Rundgren, M., Lindberg, J.E., 2001. "Demographic data of population of insured Swedish dogs measured in a questionnaire study." *Acta Veterinaria Scandinavica*: 71-80.
- Sanborn, L.J., 2007. "Long-term health risks and benefits associated with spay/neuter in dogs." *National Animal Interest Alliance*: 1-12.
- Schneider, R., Dorn, C.R., Taylor, D.O., 1969. "Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival." *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 43, Issue 6: 1249–1261.
- Slauterbeck, J.R., Pankratz, K., Xu, K.T., Bozeman, S.C., Hardy, D.M., 2004. "Canine ovariohysterectomy and orchiectomy increases the prevalence of ACL Injury." *Clinical orthopedics and related research*, no. 429: 301-305.
- Smith, A.N., 2014. "The role of neutering in cancer development." *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, no. 44: 965-975.
- Smith, G.K., Mayhew, P.D., Kapatkin, A.S., McKelvie, P.J., Shofer, F.S., Gregor, T.P., 2001. "Evaluation of risk factors for degenerative joint disease associated with hip dysplasia in German Shepherd Dogs, Golden Retrievers, Labrador Retrievers, and Rottweilers." *Journal of the American Veterinary Medical Association*: 1719-1724.

- Sontas, B.H., Ekici, H., 2007. "Short-term effects of prepubertal ovariohysterectomy on skeletal, physical and behavioural development of dogs up to 24 weeks of age." *Acta Veterinaria Hungarica* 55, no. 3: 379–387.
- Sorenmo, K.U., Shofer, F.S., Goldschmidt M.H., 2000. "Effect of Spaying and Timing of Spaying on Survival of Dogs with Mammary Carcinoma." *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14: 266–270.
- Spain, C.V., Scarlett, J.M., Houpt, K.A., 2004. "Long-term risks and benefits of early-age gonadectomy in dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association* No.3, no. 224: 380-387.
- Sundburg, C.R., Belanger, J.M., Bannasch, D.L., Famula, T.R., Oberbauer, A.M., 2016. "Gonadectomy effects on the risk of immune disorders in the dog: a retrospective study." *BMC Veterinary Research*, no. 12: 278.
- Torres de la Riva, G., Hart, B.L., Farver, T.B., Oberauer, A.M., McV Messam, L.L., Willits, N., Hart, L.A., 2013. "Neutering Dogs: Effects on Joint Disorders and Cancers in Golden Retrievers." *Plos One* Vol. 8, no. 2: e55937.
- Trevejo, R., Yang, M., Lund, E.M., 2011. "Epidemiology of surgical castration of dogs and cats in the United States." *Journal of American Veterinary Medical Association* 238: 898-904.
- Van Goethem, B., 2016. "Surgical innovations in canine gonadectomy." *PhD thesis, Veterinary Medicine, Utrecht University, Utrecht, the Netherlands*
- Waters, D.J., Kengeri, S.S., Clever, B., Booth, J.A., Maras, A.H., Schlittler, D.L., Hayek, M.G., 2009. "Exploring mechanisms of sex differences in longevity: lifetime ovary exposure and exceptional longevity in dogs." *Aging Cell*, vol 8: 752–755.
- Waters, D.J., Kengeri, S.S., Maras, A.H., Chiang, E.C., 2011. "Probing the perils of dichotomous binning: How categorizing female dogs as spayed or intact can misinform our assumptions about the lifelong health consequences of ovariohysterectomy." *Theriogenology*, no. 76: 1496-1500.
- Witsberger, T.H., Villamil, J.A., Schultz, L.G., Hahn, A.W., Cook, J.L., 2008. "Prevalence of and risk factors for hip dysplasia and cranial cruciate ligament deficiency in dogs." *Journal of the American Veterinary Medical Association*: 1818–1824.
- Zink, M.C., Farhooody, P., Elser, S.E., Ruffini, L.D., Gibbons, T.A., Rieger, R.H., 2014. "Evaluation of the risk and age of onset of cancer and behavioral disorders in gonadectomized Vizslas." *Journal of the American Veterinary Medical Association* No. 3, no. 244: 309-319.
- Zwida, K., Kutzler, M.A., 2016. "Non-Reproductive Long-Term Health Complications of Gonad Removal in Dogs as Well as Possible Causal Relationships with Post-Gonadectomy Elevated Luteinizing Hormone (LH) Concentrations." *Journal of Etiology and Animal Health*, no. 1: 1-11.