

UNIVERSITEIT GENT  
FACULTEIT DIERGENEESKUNDE  
Academiejaar 2010-2011

NEONATALE STERFTE BIJ KALVEREN

Door  
Isabelle CASSAN

Promotor: DA P. De Schutter  
Copromotor: Prof. Dr. P. Deprez

Casusbespreking  
in het kader van de Masterproef

*De auteur en de promotoren geven de toelating deze studie als geheel voor consultatie beschikbaar te stellen voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking to de verplichting de bron uitdrukkelijk te vermelden bij het aanhalen van gegevens uit deze studie.*

*Het auteursrecht betreffende de gegevens vermeld in deze studie berust bij de promotoren. Het auteursrecht beperkt zich tot de wijze waarop de auteur de problematiek van het onderwerp heeft benaderd en neergeschreven. De auteur respecteert daarbij het oorspronkelijke auteursrecht van de individueel geciteerde studies en eventueel bijhorende documentatie, zoals tabellen en figuren. De auteur en de promotoren zijn niet verantwoordelijk voor de behandelingen en eventuele doseringen die in deze studie geciteerd en beschreven zijn.*

## INHOUDSOPGAVE

SAMENVATTING .....	1
1. INLEIDING .....	2
2. CASUISTIEK .....	2
2.1. ANAMNESE .....	2
2.2. AUTOPSIEVERSLAGEN DGZ.....	2
2.2.1. Kalf 1 (46 kg) .....	3
2.2.2. Kalf 2 (35 kg) .....	3
2.2.3. Kalf 3 (34 kg) .....	3
2.3. KLINISCHE GEVALLEN.....	3
2.3.1. 17 dagen oud vaarskalf .....	3
2.3.2. 9 dagen oud Holstein stierkalf .....	3
2.3.3. Minder dan 1 week oud BWB vaarskalf .....	4
2.3.4. 21 dagen oud BWB vaarskalf .....	5
2.4. BEDRIJFSBEZOEK.....	5
3. DISCUSSIE .....	6
3.1. NEONATALE STERFTE BIJ KALVEREN .....	6
3.2. BEHANDELING VAN ZIEKE KALVEREN.....	10
3.3. PREVENTIE VAN NEONATALE STERFTE .....	15
4. LITERATUURLIJST.....	17

## **SAMENVATTING**

Deze casuïstiek handelt over een bedrijf met problemen van neonatale sterfte. De problemen begonnen met diarree en ademhalingsstoornissen, waarna de kalveren, ondanks therapie (zelfs in kliniekomstandigheden) stierven. Op autopsie werd een beeld van septicaemie teruggevonden waarbij verschillende kiemen konden geïsoleerd worden. Omdat we hier duidelijk te maken hadden met een bedrijfsprobleem werd een bedrijfsbezoek uitgevoerd. Na onderzoek van de bedrijfssituatie werd besloten dat de huisvesting van de kalveren niet optimaal was, dat het colostrumbeleid diende geoptimaliseerd te worden en dat preventieve/curatieve behandeling van de kalveren tegen *Cryptosporidium* nodig was. Ook de behandeling van zieke kalveren bleek ontoereikend te zijn om effectief in te grijpen bij dieren met een slechte algemene toestand. Verder werd aangeraden de BVD status van het bedrijf na te gaan en indien nodig de gepaste maatregelen te treffen om het bedrijf vrij te krijgen van het virus. Ook het nagaan van de selenium status en indien nodig supplementeren van selenium werd besproken in kader van het verbeteren van de immuunstatus van de dieren. Vaccinatie tegen *E.coli* en/of *Rota-/Coronavirus* werd aangehaald als preventieve maatregel die een vermindering van de problematiek zou kunnen bewerkstelligen.

## **1. INLEIDING**

Onder de huidige managementomstandigheden lijden vele neonatale kalveren aan diarree en respiratoire aandoeningen. Diarree is daarbij zelfs de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij jonge kalveren (Pithua et al., 2009). Doordat ze meestal snel gescheiden worden van hun moeder kunnen ze geen beschermende darmflora oppikken. Bovendien staan ze bloot aan verschillende stressfactoren (transport, dieet veranderingen en blootstelling aan infectieuze agentia) waardoor ze zeer gevoelig zijn aan ziekte. De preventie en behandeling van neonatale ziekte is daarom eerder gericht op het optimaliseren van de levensomstandigheden en de immuniteit van de kalveren dan op het bestrijden van één welbepaalde (of meerdere) kiem(en). Preventieve maatregelen inzake adequate colostrumgift en huisvesting zijn zeker van belang aangezien neonatale ziekten zorgen voor een substantieel economisch verlies door het verbruik van medicatie en een al of niet sterke groeivermindering (Timmerman et al., 2005).

## **2. CASUISTIEK**

Neonatale sterfte bij kalveren wordt hier besproken aan de hand van een probleembedrijf. Na een korte anamnese worden achtereenvolgens 3 autopsieverslagen van kalveren van het bedrijf en enkele klinische gevallen, die werden binnengebracht op de faculteit Diergeneeskunde te Merelbeke, besproken. Daarna wordt kort ingegaan op het kalvermanagement van het betrokken bedrijf met aandacht voor de huisvesting en voeding van de jonge kalveren.

### **2.1. ANAMNESE**

Het bedrijf in kwestie is een familiebedrijf, waar vooral de akkerbouw (aardappelteelt) zeer sterk uitgebouwd en arbeidsintensief is. Daarnaast wordt er zowel melkvee (50 tal) als vleesvee (60 dieren) gehouden. Sinds 3 maanden kampt dit bedrijf met veel problemen bij de jonge kalveren; ongeveer 90% van de kalveren geboren in deze periode vertoont symptomen, met een mortaliteit van 60%. De symptomen beginnen meestal op een leeftijd van 3 à 10 dagen met diarree, waarna de kalveren te kampen krijgen met ademhalingssymptomen, dehydratatie en sterfte ondanks behandeling. Deze behandeling bestaat uit paromomycine (Gabbrovet®, CEVA Santé Animale), flunixin meglumine (Finadyne®, Intervet), butylhyoscine bromide (Buscopan®, Boehringer Ingelheim), meloxicam (Metacam®, Boehringer Ingelheim), citrus vezels gecoat met lecithine en elektrolyten (Fröberg et al., 2008) (Diakur®, Boehringer Ingelheim) en elektrolyten toegevoegd aan de melk. Er wordt niet gevaccineerd tegen BVD, IBR of RSV. De IBR, BVD en selenium status van het bedrijf zijn niet gekend.

### **2.2. AUTOPSIEVERSLAGEN DGZ**

Vooraleer zieke kalveren van dit bedrijf naar de faculteit werden gebracht, had de eigenaar al 3 kadavers laten onderzoeken door het DGZ. Het ging over 3 kalveren van minder dan 1 maand oud. Algemeen werd hierbij een septicaemie beeld met een zeer verscheiden pathologie waargenomen.

### **2.2.1. Kalf 1 (46 kg)**

Naast cachexie en anemie (bleke mucosae) zag men een bloederig aspect van lebmaag, darminhoud, lever en nieren en een uitgebreide abcederende pneumonie links apicaal. Uit het jejunum werd *Escherichia coli* geïsoleerd, welke gevoelig bleek te zijn voor ceftiofur en colistine, maar resistent aan onder andere enrofloxacin, sulfa-trimethoprim en tetracyclines. De longen testten positief op *Arcanobacterium pyogenes* en *Mycoplasma sp.* Verder was dit kalf negatief op BVD, Rota- en Coronavirus, *Cryptosporidium* en *E. coli* K99 antigenen en bleek het dier een aanvaardbaar IgG gehalte (zinkturbiditeitstest: 19,4 IU/L) te hebben.

### **2.2.2. Kalf 2 (35 kg)**

De belangrijkste pathologische afwijkingen bij dit kalf waren: een uitgebreide pneumonie met fibrineus beleg apicaal en cardiaal, en een pericarditis. Verder had de lebmaag een sterk oedemateus aspect en was de coloninhoud vloeibaar. Uit de nier werden zowel *Arcanobacterium pyogenes* als *Streptococcus sp.* geïsoleerd, de longen waren negatief voor *Mycoplasma sp.* Ook bij dit kalf konden geen BVD, Coronavirus, *Cryptosporidium* of *E.coli* K99 antigenen teruggevonden worden, maar het testte wel positief voor Rotavirus.

### **2.2.3. Kalf 3 (34 kg)**

Op autopsie was bij dit kalf een uitgebreide hemorrhagische necrotiserende pneumonie met fibrineus beleg te zien. Dit beleg werd ook teruggevonden ter hoogte van de trachea. Andere afwijkingen waren: een grijze lebmaaginhoud en een bleek aspect van darmen en lever. Ter hoogte van de navel en de longen werd *Arcanobacterium pyogenes* geïsoleerd. Uit de longen konden ook *Mycoplasma sp.* geïsoleerd worden. Net als de twee andere dieren testte ook dit kalf ook negatief op BVD antigenen.

## **2.3. KLINISCHE GEVALLEN**

### **2.3.1. 17 dagen oud vaarskalf**

Dit vaarskalf werd aangeboden voor autopsie na klachten van longontsteking en diarree. Uit de autopsie bleek dat het dier cachectisch was (gewicht bij opname: 36 kg) en tekenen van dehydratie vertoonde. De longaantasting bestond uit een hemorrhagische, necrotiserende bronchopneumonie met enkele verklevingen tussen het longoppervlak en de pleura. Op histologisch onderzoek werd een duidelijk beeld van necrotiserende bronchopneumonie teruggevonden, waaruit *Streptococcus bovis* kon geïsoleerd worden. Daarnaast werd ook een katarrhale tot hemorrhagische enteritis met milde mesenteriale lymfadenitis aangetroffen. Een meststaal van dit kalf testte positief voor *Cryptosporidium*.

### **2.3.2. 9 dagen oud Holstein stierkalf**

De klacht van de veehouder betrof bij dit kalf diarree, waarnaast ook vermeld werd dat het kalf maar 0,5 l biest had gehad. Het kalf was mager (32 kg), stond met een opgetrokken rug en had een onzekere gang. Ademhaling (24x/min) en pols (120x/min) waren niet afwijkend. De temperatuur was

aan de lage kant (38,3 °C) en bij het nemen van de temperatuur werd melkwitte diarree met vers bloed bijmenging gezien. Naast een lichte dehydratatie (ogen matig diep en skin pinch 3 seconden), was er rechts een klotsgeluid te horen. Bloedonderzoek vertoonde geen significante afwijkingen met betrekking tot hematocriet, BE of ionen. Het eiwitgehalte was echter wel te laag (TE: 40 g/l) en ook het globuline gehalte lag beneden de norm (< 2 g/l).

Omwille van het vermoeden van een te lage colostrumopname (a.d.h.v. de anamnese en het lage TE en globuline gehalte in het bloed) kreeg het kalf 1l bloed toegediend. De verdere behandeling bestond uit oxytetracycline (Engemycine®, Intervet), erythromycine (Erythrovet 200®, Vetaque), enrofloxacin (Floxadil®, Emdoka), ketoprofen (Ketofen®, Merial), dexamethasone (Vetodexin®, VMD), aanvullend voeder met onder andere kaolien, vitamines A, D<sub>3</sub>, E en probiotica (Diacalf® pasta, Eurovet), elektrolyten en gemakkelijk verteerbare koolhydraten (Glutellac®, Bayer) en een voedingssupplement (Enteropulvis®, Alcyon Belux). De dag na opname werd een echo genomen van thorax en abdomen waarop zeer veel komeetstralen en een ileusbeeld te zien waren. Er was geen peritonitis waarneembaar. Bij sondage werd 200ml vloeistof afgeheveld, waarna het kalf echter nog steeds met een dikke buik stond. Het kalf stierf 2 dagen na opname.

Op autopsie werd een hemorrhagische bronchopneumonie vastgesteld; uit histologie bleek het te gaan om een suppuratieve bronchopneumonie. Op bacteriologisch onderzoek waren geen kiemen terug te vinden. Naast een invaginatie van ileum in ileum, trof men ook een katarrhale enteritis aan met mesenteriale lymfadenitis. In het meststaal konden *Cryptosporidium* en *Rotavirus* aangetoond worden. Verder zag men tekenen van sepsis; een bilaterale papilnecrose t.h.v. de nier en een fibrineuze peritonitis en hepatomegalie.

### **2.3.3. Minder dan 1 week oud BWB vaarskalf**

Dit kalf vertoonde een dag voor aanbieden al diarree, maar zijn algemene toestand was pas een dag later zeer slecht. Het dier lag in laterale decubitus, de lichaamstemperatuur was veel te laag (34,5°C), de pols (120/min) en ademhaling (28/min) waren wel normaal. Er waren duidelijke klinische symptomen van erge dehydratatie; de zuigreflex was afwezig, het kalf had koude ledematen en zeer diepliggende ogen, de venen zetten bijna niet op en de skin pinch was sterk verlengd. Uit bloedonderzoek bleek dat naast de zware dehydratatie (hematocriet: 52 %) ook een zeer sterke (niet meetbare) acidose bestond. Verder bleek er een calciumtekort (0,88 mmol/l) te bestaan en een overmaat aan glucose. De dehydratatie, de acidose en het calciumtekort werden gecorrigeerd door warme (omwille van de erge hypothermie) infusen: 40 g HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> in 1 l NaCl 0,4 % en 10 l tetanosvocht met 1 l glucose 30% (Eurovet). Verdere behandeling bestond uit cefquinome (Cobactan®, Intervet), dexamethasone (Vetodexin®, VMD) en vitamine B<sub>1</sub>. Omwille van de blijvend hoge glucose waarden werd 2 dagen na opname het bloed gecontroleerd op nierwaarden: BUN 20,6 mmol/l (3-8 mmol/l) en creatinine 2,6 mg/dl (1-2 mg/dl). Het kalf stierf 2 dagen na opname.

Naast cachexie (gewicht: 31 kg) werd op autopsie een katarrhale enteritis en een beginnende katarrhale bronchopneumonie gezien. Op histologie vond men tekenen terug van acute fibrineuze bronchopneumonie, de darmen waren niet te beoordelen omwille van autolyse. Zowel uit een swab van het pericard als uit een swab van de darm werd *E. coli* geïsoleerd, het ging hier dus vermoedelijk

om een *E. coli* septicaemie. Uit het meststaal werd net als bij de andere kalveren *Cryptosporidium* geïsoleerd.

#### **2.3.4. 21 dagen oud BWB vaarskalf**

Op klinisch onderzoek werden meerdere ulcera teruggevonden in de mond en onder de tong. Het kalf had naast diarree ook een versterkte ademhaling, oogvloeit uit het linkeroog en snot aan de neus. Verder werden er ook meerdere maden aangetroffen ter hoogte van de achterhand, daarom werd deze de daaropvolgende dagen dagelijks gereinigd. Voorts bestond de behandeling uit vitamines A, D<sub>3</sub>, E en probiotica (Diacalf® pasta, Eurovet), enrofloxacin (Floxadil®, Emdoka), ketoprofen (Ketofen®, Merial) en butafosfan en vitamine B12 (Catosal®, Bayer). Tijdens haar verblijf in de kliniek begon het kalf te hoesten en het overleed een week na opname.

Op lijkschouwing trof men naast cachexie en matige dehydratatie ook een purulente bronchopneumonie, sinusitis en rhinitis aan. Uit histologisch onderzoek bleek dat het ging om een chronisch actieve rhinitis en een necrosuppuratieve pneumonie. Bacteriologisch onderzoek van zowel de longen als de sinus leverden niets op door een *Proteus* overgroei. Naast de ulceratieve stomatitis die ante mortem al was vastgesteld, werd ook een katarrhale enteritis vastgesteld. Uit mestonderzoek kon echter geen oorzakelijk agens geïsoleerd worden.

#### **2.4. BEDRIJFSBEZOEK**

Al de kalveren die tot dan toe gestorven waren vertoonden in min of meerdere mate symptomen van sepsis met longproblemen en diarree. Uit de letsels konden meerdere pathogenen geïsoleerd worden; zo kon bij 3 van de 7 kalveren *Cryptosporidium* teruggevonden worden en werden verder ook *E. coli*, *Streptococcus sp.*, *A. Pyogenes*, *Mycoplasma sp.* en *Rotavirus* geïsoleerd. Deze verscheidenheid aan kiemen deed vermoeden dat de oorzaak gelegen was in het management, daarom werd besloten een bedrijfsbezoek af te leggen om deze te achterhalen.

De pasgeboren dieren worden op dit bedrijf aanvankelijk in individuele boxjes gehouden, neus-aan-neus contact is echter nog steeds mogelijk. Er staat een ontsmettingsbad bij de ingang van het kalvercompartiment waar de dikbilkalveren zitten. Tijdens het kalfseizoen worden pasgeboren dikbilkalveren direct na de keizersnede echter wel vaak tussen kalveren van een week oud gezet. Elk kalf beschikt over een eigen melkemma die niet verwisseld wordt tussen de dieren.

Tijdens het bedrijfsbezoek vertoonde een BWB vaarskalf van 10 dagen oud duidelijke tekenen van dehydratatie (diepliggende ogen, wankele gang, temperatuur van 38,2 °C). Ze vertoonde reeds 2 dagen een waterige diarree. Ze kreeg van de boer ORS (oral rehydration solution) bij de melk en tijdens ons bezoek werd ze door de bedrijfsdierenarts behandeld met Butylhyoscine bromide (Buscopan®, Boehringer Ingelheim) en flunixin meglumine (Finadyne®, Intervet). Bij de iets oudere kalveren die in groep gehuisvest waren, stonden twee kalveren met waterige diarree en hoest tussen de gezonde dieren. Beide dieren waren achterblijvers die niet mee doorschoven met hun leeftijdsgenoten.

Zieke kalveren worden standaard behandeld met antibiotica, Buscopan® en orale rehydratatie. Sinds de problemen was men op het bedrijf begonnen met het toevoegen van gelyofyliseerd colostrum



(Colostrival®) aan de biest. Hoeveel biest de kalveren krijgen was echter niet volledig duidelijk, wel is geweten dat de biest op correcte manier ontdooid (au bain marie) wordt. Om de efficiëntie van de colostrumtoediening na te gaan werd het antistoffengehalte in het bloed van 6 willekeurige kalveren nagegaan met behulp van de glutaaraldehydetest. Hieruit bleek dat slechts 3 van de 6 kalveren voldoende biest of voldoende biest van goede kwaliteit had gekregen (antistoffengehalte hoger dan 10g/l). Twee andere kalveren zaten te laag (6 g/l) en het laatste kalf zat zelfs onaanvaardbaar laag (< 4 g/l) in antistoffengehalten. De bereiding van de kunstmelk gebeurt wel min of meer zoals het hoort met betrekking tot volume, maar over de gebruikte temperatuur is weinig geweten. Er wordt wel ongeveer een derde heet water gebruikt om het poeder op te lossen, maar men weet niet hoe warm dit water juist is. Op de plaats waar de melk gemaakt wordt staat een keteltje dat vermoedelijk zéér warm water kan afleveren.

Algemeen kon gesteld worden dat er weinig tijd wordt besteed aan kalverzorg, waarschijnlijk omdat het houden van het rundvee op dit bedrijf slechts een nevenactiviteit is.

### **3. DISCUSSIE**

#### **3.1. NEONATALE STERFTE BIJ KALVEREN**

De belangrijkste oorzaken van neonatale sterfte zijn diarree (62,1%) en pneumonie (21,3%) (Pithua et al., 2009). De economische impact van zieke kalveren wordt dikwijls onderschat; zo werd in een studie in de VS (1990) aangetoond dat kalverziekten verantwoordelijk zijn voor 4% van de totale kosten op een melkveebedrijf (Pithua et al., 2009). Bij vleesvee loopt dit waarschijnlijk nog sterker op aangezien de verkoop van kalveren zo goed als de enige inkomsten van de boer bepalen. Diarree kan zowel door infectieuze als door niet infectieuze factoren veroorzaakt worden. Van deze laatste is vooral de voeding van de kalveren van groot belang. Bij het zoeken naar oorzaken van ziekte en sterfte bij kalveren dient men er echter op verdacht te zijn dat de immuniteit van de kalveren steeds een centrale rol speelt. Neonatale ziekte wordt immers vaak veroorzaakt door opportunistische kiemen die enkel erge symptomen en sterfte kunnen veroorzaken bij een verminderde immuniteit of bij een hoge infectiedruk door een onhygiënische omgeving (Bakheit en Greene, 1981).

Het hoofdbestanddeel van het dieet van jonge kalveren bestaat uit vloeibare voeding (colostrum, volle melk of melkvervanger) aangevuld met krachtvoer en ruwvoer. Wanneer het voedingsschema niet aangepast is aan het ontwikkelende spijsverteringsstelsel van de kalveren kan dit aanleiding geven tot diarree (Appleman en Owen, 1975). Over de bereiding van de kunstmelk op dit bedrijf weet men niet zoveel. Het volume aan kunstmelk dat de kalveren per dag krijgen zou wel ongeveer kloppen. Dit is op zich wel een belangrijke factor aangezien melkgiften boven de 8 à 10 % van het lichaamsgewicht vaak meer problemen met diarree veroorzaken, zeker als dit gebeurt tijdens de eerst 10 dagen van het leven en bij het gebruik van melkvervangers (Appleman en Owen, 1975). Daarnaast stelden Quigley et al. (2006) vast dat een verhoging van de hoeveelheid melkvervanger niet enkel de incidentie van diarree, maar ook het aantal veterinaire behandelingen en de mortaliteit doet toenemen. Een mogelijk probleem bij de bereiding van de kunstmelk op dit bedrijf is de temperatuur van het water waarmee de

kunstmelk wordt opgelost. Is deze immers te hoog, dan zullen de eiwitten in het melkpoeder denatureren. Hierdoor wordt het stremmen van de melk in de lebmaag verstoord wat aanleiding geeft tot een versnelde lediging en diarree (Gaudreau en Brisson, 1980). Bij correcte bereiding van kunstmelk wordt de juiste hoeveelheid poeder opgelost bij 65 °C en wordt dit verder aangelengd tot het gewenste volume met water van 41 °C (Timmerman et al., 2005)). Ook het voorzien van voldoende drinkwater, krachtvoer en hooi, voordroog of stro zijn van belang in de preventie van diarree (Smith, 2009).

Bij gevallen van neonatale diarree wordt vaak een brede waaier aan pathogenen teruggevonden waarvan niet altijd duidelijk is in welke mate deze effectief bijdragen tot ziekte of gewoon deel uitmaken van de natuurlijke flora van de darm (Acres et al., 1975). Vooral *E.coli* (1 à 7 dagen) en Rotavirus (5 à 10 dagen) worden teruggevonden in geval van neonatale diarree (Acres et al., 1975; Morin et al., 1976; Acres et al., 1977). Op dit bedrijf werden Rotavirus en *E. coli* echter elk slechts bij één kalf aangetoond. *E. coli* kon bij dit laatste kalf ook teruggevonden worden ter hoogte van het hart, wat er waarschijnlijk op wijst dat dit dier leed aan zowel een enterische als een systemische infectie met *E. coli*. Men dient altijd voorzichtig te zijn bij het aanduiden van *E. coli* als oorzakelijk agens van diarree aangezien deze kiem een deel uitmaakt van de normale flora van ieder kalf. Het aantonen van virulentiefactoren zoals K99 is dus noodzakelijk (Roussel en Brumbaugh 1991). De prevalentie van *Cryptosporidium* varieert sterk, maar wordt toch frequent geassocieerd met diarree bij jonge kalveren (voornamelijk tussen 4 en 15 dagen leeftijd) zowel bij vlees- als bij melkvee (Morin et al., 1976; Fayer en Ungar, 1986; Naciri et al., 1999). Op dit bedrijf kon de kiem teruggevonden worden bij 3 van de 7 kalveren (zowel Holstein als BWB), waaruit men kan afleiden dat *Cryptosporidium* toch wel bijdraagt tot het bedrijfsprobleem en maatregelen ter preventie aangewezen zijn.

De kalveren op dit bedrijf vertoonden naast diarree ook in min of meerdere mate tekenen van pneumonie. Bij kalveren van deze leeftijdscategorie worden vaak Boviene virale diarree virus (BVD), Infectieuze boviene rhinotracheïtis virus (IBR), Respiratoir syncytieel virus (RSV), Parainfluenza virus 3 (PI3), Coronavirus en *Mycoplasma* sp. teruggevonden. Virale infecties geven vaak zelf geen aanleiding tot symptomen, maar verhogen het risico op infectie door opportunistische bacteriën (Smith, 2009) (zoals bij deze kalveren *Streptococcus* sp. en *A. pyogenes*). BVD antigenen konden bij de geteste kalveren niet teruggevonden worden. Aangezien er niets geweten is over de BVD status is het mogelijk dat het virus wel circuleert op dit bedrijf en bijdraagt in de pathologie door het verminderen van de immuniteit. Ook over de IBR status is niets geweten en er wordt niet gevaccineerd RSV, IBR of BVD. Het is dus mogelijk dat deze virussen bijdragen tot de waargenomen ziektesymptomen. *Mycoplasma* sp. konden wel aangetoond worden in de longen van 2 kalveren. Op zich wilt het aantonen van *Mycoplasma* sp. in de longen niet zeggen dat deze de oorzaak zijn van de ademhalingsproblemen, hiervoor is het noodzakelijk om te bepalen om welke species het hier gaat. Enkel van *M. bovis* en *M. dispar* is immers aangetoond dat deze ernstige longaandoeningen kan veroorzaken. Andere species (bv. *Ureaplasma* sp.) worden beschouwd als mild pathogene tot apathogene kiemen, die meestal subklinische infecties veroorzaken. Ze kunnen echter wel aanleiding

geven tot klinische symptomen in geval van stress of in aanwezigheid van andere ademhalingspathogenen (Stalheim, 1983).

Het risico op septicaemie bij kalveren met een lokale infectie (bv. ter hoogte van ademhalings- of spijsverteringsstelsel) is meer dan dubbel zo groot. Bovendien uit sepsis bij kalveren zich voornamelijk door de aantasting van het spijsverterings- en het ademhalingsstelsel, net als bij de kalveren op dit bedrijf het geval was (Lofstedt et al., 1999). Vroege tekenen van septicaemie zijn niet-specifieke symptomen zoals lethargie, zwakke zuigreflex, decubitus, dehydratie, zwakte en diarree (symptomen die werden gezien bij de kalveren op dit bedrijf). De meest geïsoleerde kiem bij septicaemie is *E. coli* (Lofstedt et al., 1999), maar ook *Streptococcus sp.*, *Campylobacter sp.*, *Salmonella sp.*, *Staphylococcus sp.* worden frequent teruggevonden (Lofstedt et al., 1999; Smith, 2009). *E. coli* en *Streptococcus sp.* konden bij enkele kalveren teruggevonden worden bij bacteriologisch onderzoek. Dit in combinatie met de waargenomen symptomen en de bevindingen op autopsie bevestigd dat verschillende kalveren niet zuiver te maken hadden met een gastro-intestinaal of ademhalingsprobleem, maar leden aan septicaemie.

Gezien de verscheidenheid aan kiemen die wordt teruggevonden bij de kalveren op dit bedrijf gaat het hier waarschijnlijk eerder om een probleem met de immuniteit dan om een uitbraak van een welbepaalde pathogeen. Wanneer kalveren geboren worden, zijn ze zo goed als agammaglobemisch (Thornton et al., 1972). Hoewel ze zelfs in utero al in staat zijn om antistoffen aan te maken, hebben ze hiertoe normaal gezien nog geen aanleiding toe gehad. Door deze situatie zijn neonate kalveren dus uiterst gevoelig voor infecties. In normale omstandigheden zullen ze de eerste dagen beschermd zijn door de passieve maternale immuniteit die ze meekrijgen door de opname van colostrum. Deze immuniteit wordt geleidelijk aan vervangen door een actieve immuniteit die de kalveren zelf ontwikkelen door contact met kiemen in de omgeving. Kalveren die lijden aan diarree en/of sterven op jonge leeftijd hebben systematisch een lagere concentratie aan gamma globulines dan gezonde kalveren (Thornton et al., 1972). Dit toont duidelijk het belang aan van de aanwezigheid van antistoffen in het serum bij neonatale kalveren. De belangrijkste bijdrage hieraan wordt geleverd door het vroeg opnemen van voldoende colostrum van goede kwaliteit (Bakheit en Greene, 1981). De zink sulfaat turbiditeitstest, de glutaaraldehyde coagulatie test en het meten van het totale proteïne gehalte met een refractometer zijn enkele veelgebruikte testen bij het nagaan van de passieve immuniteit van kalveren (Weaver et al., 2000). Op dit bedrijf was het niet volledig duidelijk hoeveel colostrum de kalveren juist kregen. Bij het bedrijfsbezoek werden er verschillende kalveren getest met de zink sulfaat turbiditeitstest, waaruit bleek dat de helft een tekort aan antistoffen had. Hieruit kan men besluiten dat onvoldoende passieve immuniteit één aspect is dat bijdraagt tot het bedrijfsprobleem. Aangezien ook kalveren met voldoende immuniteit ziek werden, dient echter nog verder gezocht te worden naar bijkomende oorzaken.

Wanneer immunoglobulines in hun geheel geabsorbeerd worden door de darm (tijdens eerste 24 à 48 uur van het leven) komen deze antistoffen terecht in de circulatie van het kalf en kunnen zo beschermen tegen systemische infecties. De antistoffen die achterblijven in het lumen of op de darmwand zullen bijdragen tot de lokale immuniteit ter hoogte van het spijsverteringsstelsel

(Snodgrass en Wells, 1978). Hoog kwalitatief colostrum kan enkel hoge spiegels aan serum antistoffen geven indien er voldoende colostrum wordt opgenomen door het kalf en wanneer de aanwezige immunoglobulines geabsorbeerd worden (Bush en Staley, 1980). Naast de manier van colostrumopname zijn er nog verschillende factoren met een impact op de absorptie van antistoffen. Veruit de belangrijkste hierbij is de tijd tussen de geboorte en de eerste colostrumgift; hoe sneller dit gebeurt, hoe efficiënter de absorptie. Als vuistregel voor het verschaffen van colostrum geldt: vers, vlug, veel en vaak. Sommige auteurs stellen dat kalveren binnen de 24 uur na de geboorte 10% van hun lichaamsgewicht aan colostrum van voldoende kwaliteit (immunoglobulines  $\geq 60$  mg/ml (Nocek et al., 1984)) dienen op te nemen om een afdoende immuniteit te verkrijgen (Acres, 1985). Anderen gebruiken dan weer 80-100 g immunoglobulines binnen de eerste 12 levensuren als criterium (Radostits, 1991; Morin et al., 1997). Voldoende immuniteit wordt normaal gezien verkregen wanneer kalveren binnen de 2 à 4 uur na de geboorte 2 à 3 liter colostrum drinken (Smith, 2009). Is het tekort aan antistoffen bij kalveren te wijten aan een te laag antistofgehalte in het colostrum, dan kan men in de toekomst de koeien vaccineren om zo het antistofgehalte in het colostrum op te drijven (zie 3.3.). Ook kan gebruik gemaakt worden van orale colostrumsupplementen (Hopkins en Quigley, 1997) zoals Colostrival® wat gebruikt werd op dit bedrijf. Hierbij dient wel vermeld te worden dat vele van deze supplementen slechts lage concentraties aan immunoglobulines bevatten in vergelijking met goed colostrum. Deze mogen dus enkel als supplementatie en nooit ter vervanging van colostrum gebruikt worden (Radostits, 1991). Blijvende colostrumgift (Snodgrass en Wells, 1978; Roy, 1980; Acres, 1985; Radostits, 1991) of het oraal verschaffen van immunoglobulines op latere leeftijd zorgt voor een blijvende aanwezigheid van antistoffen ter hoogte van de darm en kan zo beschermen tegen intestinale infecties (Radostits, 1991; Quigley et al., 2006). Deze zou mogelijks een vermindering van de symptomen kunnen geven op dit bedrijf, maar is praktisch vaak niet mogelijk en niet altijd economisch haalbaar.

Hygiënemaatregelen zijn al vanaf het prille begin van belang: koeien dienen in een zo proper mogelijke omgeving, onder zo proper mogelijke omstandigheden af te kalven. De aanwezigheid van kiemen (zoals Rotavirus) in en hun impact op de darm hebben duidelijk een negatief effect op de absorptie (James et al., 1978). Hygiëne bij afkalven is dus van essentieel belang om vroege infectie van neonatale kalveren te voorkomen. Er wordt een duidelijke vermindering van neonatale problemen gezien bij het gebruik van een aparte afkalfbox (Lance et al. 1992). Op dit bedrijf kalft het vleesvee af in een aparte keizersnederimte waar geen andere dieren zitten, over de plaats van afkalven voor het melkvee is niets geweten.

De huisvesting is niet alleen van belang in het laag houden van de infectiedruk, maar ook in het ontstaan en functioneren van de actieve immuniteit van jonge kalveren. Diarree en sterfte komen minder voor bij kalveren gehuisvest in individuele, verhoogde hokjes dan bij groepshuisvesting. Het gebruik van iglo's doet deze incidentie nog verder afnemen. Een correcte huisvesting dient het kalf te beschermen tegen extreme temperaturen; 0 tot 21 °C zijn aanvaardbare temperaturen en worden goed verdragen door gezonde kalveren (Appleman en Owen, 1974). Een ander aandachtspunt is aangepaste ventilatie (Otterby en Linn, 1980), dit is van belang om overtollig vocht te vermijden. Een

relatieve vochtigheid van meer dan 85% zal aanleiding geven tot condensatie en een vochtige bedding, wat nefaste gevolgen heeft voor de gezondheid van de kalveren (Appleman en Owen, 1974). Luchtvochtigheid en temperatuur zijn vooral van belang in de preventie van ademhalingsproblemen. In stallen met een hoge dichtheid aan kalveren en een slechte ventilatie wordt deze trend nog duidelijker zichtbaar (Otterby en Linn, 1980). Ook hoge concentraties aan gassen (voornamelijk NH<sub>3</sub>), schimmelsporen en stof hebben een nefaste weerslag op de afweer ter hoogte van de longen (Roy, 1980). Hoewel er op dit bedrijf duidelijk een probleem is met de passieve immuniteit, blijkt er toch ook een te hoge infectiedruk te heersen. Immers bij het kalf uit 2.2.1. werd een voldoende gehalte aan antistoffen waargenomen, maar dit dier is alsnog gestorven aan septicaemie. Aanpassingen aan de huisvesting op dit bedrijf bestaan uit ofwel het installeren van iglo's ofwel het optimaliseren van de huidige huisvesting. Hierop wordt verder in gegaan onder 3.3. Bij het bedrijfsbezoek werden ook 2 kalveren met waterige diarree en hoest gezien die tussen de gezonde dieren gehuisvest waren. Zieke dieren zijn de belangrijkste bron van infectie voor de andere kalveren en dienen dus apart gehuisvest en als laatste verzorgd te worden.

Het gebruik van één speenemmer per kalf of het grondig reinigen van deze emmer tussen voederbeurten in, is een andere belangrijke hygiënemaatregel om de versloop of de introductie van pathogenen te beperken/vermijden (Lance et al., 1992; Smith, 2009). Op dit bedrijf wordt per kalf een andere emmer gebruikt, wat dus zeker een positief punt is met betrekking tot ziekteoverdracht.

Op grotere bedrijven wordt vaak een hogere mortaliteit bij de jongere kalveren waargenomen. Naast de hogere infectiedruk die er op deze bedrijven heerst (minder tijd tussen de geboortes en meer mogelijk contact tussen vatbare kalveren en pathogene uitscheidende kalveren), speelt ook hier management een rol. De belangrijkste oorzaken van sterfte bij zuigende kalveren zijn immers dehydratatie en metabole acidose ten gevolge van diarree. Op grote bedrijven is er vaak minder aandacht voor de individuele kalveren, waardoor diarree doorgaans later opgemerkt wordt en er vaak pas in een vergevorderd stadium met een aangepaste therapie begonnen wordt (Lance et al. 1992). Aangezien op dit bedrijf de veehouderij slechts een nevenactiviteit is, is het goed mogelijk dat de hoge mortaliteit deels te wijten is aan het pas laat opmerken van zieke kalveren, op een moment dat er al ernstige systemische afwijkingen zijn ontstaan.

### 3.2. BEHANDELING VAN ZIEKE KALVEREN

De eigenlijke doodsoorzaken van kalveren met ernstige neonatale diarree zijn dehydratatie, metabole acidose en het daaruit volgende nierfalen (zoals bij het kalf uit 2.3.3.) (Boyd et al., 1974; Smith, 2009). Daarom is het van belang dat vóór het behandelen van deze dieren een grondig onderzoek wordt gedaan naar het bestaan en de ernst van deze complicaties. De behandeling van kalveren met diarree zal daarom naast een etiologische therapie ook of zelfs voornamelijk bestaan uit vochttherapie. Omdat deze jonge dieren zeer vatbaar zijn voor energietekort is een ondersteunende therapie meestal ook aangeraden.

Een probleem waar we in de praktijk vaak mee geconfronteerd worden is dat (zeker bij het begin van de therapie) het oorzakelijk agens niet gekend is. Er wordt meestal in de eerste plaats naar allerlei

antimicrobiële middelen gegrepen terwijl het vaak gaat over een nutritionele, virale of protozoaire aandoening. Niet alleen heeft het gebruik van antibiotica in die gevallen geen nut, het werkt bovendien het ontstaan van resistentie in de hand (Roussel en Brumbaugh, 1991). Het gebruik van antibiotica is wel aangewezen bij erg zieke kalveren (anorexie, koorts, suf) ter preventie van septicaemie. Aangezien het in die gevallen meestal over *E. coli* gaat, zijn aangewezen producten hierbij onder andere breed spectrum  $\beta$ -lactams, ceftiofur, amoxicilline of trimethoprim-sulfonamides (Constable, 2004; Smith, 2009). Bij *E.coli* wordt vaak resistentie waargenomen (in de casus kon bij het kalf met *E. coli* septicaemie, een kiem geïsoleerd worden die resistent was aan onder andere enrofloxacin, sulfatrimethoprim en ampicilline); wanneer een oorzakelijk kiem kan geïsoleerd worden, is het nemen van een antibiogram dus zeker aangewezen. Op dit bedrijf worden zieke kalveren door de boer behandeld met paromomycine. Dit antibioticum heeft een voornamelijk gram negatief spectrum en is ook werkzaam tegen *Cryptosporidium*. Welke antibiotica de bedrijfsdierenarts gebruikt is niet geweten. Bij uitbraken van diarree ten gevolge van *Cryptosporidium* is behandeling met halofuginone aangewezen. Paromomycine (Fayer en Ellis, 1993), decoquinate en  $\beta$ -cyclodextrin hebben ook zekere werking tegen de kiem maar zijn minder efficiënt (Roussel en Brumbaugh, 1991; Smith, 2009). Bij longaantasting wordt best behandeld met langwerkende antibiotica die werkzaam zijn tegen de meest frequent voorkomende longpathogenen (*Pasteurella*, *Mannheimia*, *Hemophilus*) en die goed doordringen tot in het longweefsel, zoals oxytetracycline, enrofloxacin of tilmicosine (Ose en Tonkinson, 1988; McKellar et al., 1999). De behandeling die op dit bedrijf werd toegepast is dus wel effectief tegen de meest voorkomende bacteriële en in zekere mate tegen de protozoaire oorzaak van diarree, maar is mogelijk niet effectief genoeg om de longpathogenen uit te schakelen.

Het corrigeren van de systemische dysbalans van vocht en elektrolyten is de hoeksteen van de behandeling van een kalf met diarree en vaak zelfs de enige vereiste therapie om genezing te bekomen (Roussel en Brumbaugh, 1991). Zolang de kalveren zelf nog drinken is orale supplementatie mogelijk en de meest economische optie. Bij erge dehydratatie (>8%) of zeer zwakke kalveren (depressie tot coma, niet in staat recht te staan, niet zuigen voor meer dan 24 uur of lichaamstemperatuur van minder dan 38 °C (Berchtold, 2009)) dient men gebruik te maken van intraveneuze vloeistoffen (Smith, 2009). Soms kunnen deze parameters misleidend zijn, het bepalen van de hematocriet geeft dan een meer accurate weergave van de mate van dehydratatie.

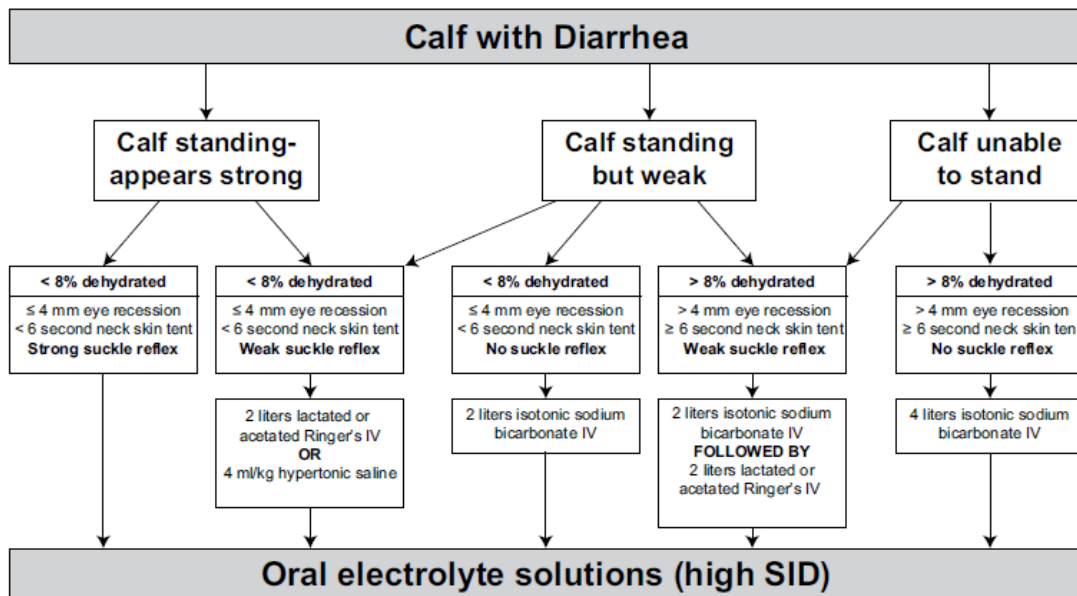






Fig 1.: Algoritme voor de initiële vloeistoftherapie van gedehydrateerde kalveren met diarree (uit Berchtold, 2009).

Op dit bedrijf werden kalveren met diarree enkel gerehydrateerd via orale vloeistoffen. Bovendien werd de ORS door de boer bij de melk gemengd. Hierdoor wordt echter de stremming van de melk in de lebmaag verhinderd, waardoor de dehydratatie juist nog kan verergeren door het ontstaan van nutritionele diarree (Smith, 2009). Belangrijke aandachtspunten voor dit bedrijf zijn dus: het apart verstrekken van de ORS ten minste 4 uur voor of na een melkvoeding en indien nodig (bij erge klinische symptomen) het toepassen van parenterale vloeistoftherapie om dehydratatie en acidose te corrigeren.

Bij correctie van dehydratatie dient rekening gehouden te worden met de onderhoudsbehoefte van het kalf (50 à 100 ml/kg/dag), de bestaande dehydratatie en de toekomstige verliezen (Naylor, 1999). De toekomstige verliezen van het kalf kunnen geschat worden aan de aard en het volume van diarree. De graad van dehydratatie kan afgeleid worden uit de hematocriet of geschat worden op basis van enkele klinische parameters: de algemene toestand, de houding en de temperatuur van het kalf, de skin pinch test in de nek, de aan- of afwezigheid of sterkte van de zuigreflex, de graad van enophthalmus en het aspect van de mucosa. Het volume nodig om deze dehydratatie op te lossen kan berekend worden aan de hand van volgende formule:

$$\text{volume (l)} = \% \text{ dehydratatie} \times \text{lichaamsgewicht kalf (kg)}$$

Bij kalveren met diarree is het aangewezen om ook steeds de graad van acidose (BE) te bepalen. Dit kan door middel van bloedgasanalyse of door schattingen op basis van de graad van neurologische depressie (zwakte, ataxie en verminderde dreig-, zuig- en panniculus reflex). Zo kon bij het kalf uit 2.3.2. vermoed worden dat het te kampen had met een acidose, gezien het verminderd bewustzijn en de onzekere gang (Smith, 2009).

Bicarbonate requirements for diarrheic calves >8 days of age								
Clinical assessment		Base deficit (mmol/L)			Therapy			
Visual	Descriptive	30 kg	35 kg	40 kg	45 kg	50 kg	55 kg	60 kg
	Standing, strong suck reflex	5				Oral*		
	Standing, weak suck reflex	10				Intravenous <sup>+</sup>		
	Sternal recumbency	15	225	262.5	300	337.5	375	412.5
	Lateral recumbency	20	300	350	400	450	500	550

\*Should contain at least 60 mmol/L of acetate or bicarbonate.

<sup>+</sup>Total bicarbonate requirement for intravenous fluid therapy, mmol.

Fig 2.: Schatting van de ergheid van metabole acidose gebaseerd op lichaamshouding en sterkte van de zuigreflex (uit Smith, 2009).

Correctie van een negatieve BE wordt bekomen door het peroraal verschaffen van een alkaline (HCO<sub>3</sub>, lactaat, acetaat) of het toevoegen van bicarbonaat (HCO<sub>3</sub>) aan het infuus. Het aantal mEq HCO<sub>3</sub> dat nodig is kan berekend worden uit:

$$LG(\text{kg}) \times BE (\text{mEq/l}) \times 0.5 (\text{l/kg}) \text{ (Berchtold, 2009)}$$

Andere mogelijkheden voor parenterale correctie zijn het standaard toedienen van een isotone oplossing van NaHCO<sub>3</sub> (13 g NaHCO<sub>3</sub> in 1 l water) of het eerst oplossen van de dehydratatie en eventueel (indien dit nog nodig is) daarna pas de BE te corrigeren. Ideaal gezien dienen dehydratatie en acidose gecorrigeerd te worden over een periode van 24 uur. Snelle resuscitatie met 7,2 % hypertone oplossing (4 ml/kg over 4 minuten) of 8,4% NaHCO<sub>3</sub> oplossing (1ml/min/kg over 15 minuten) is ook mogelijk zolang gelijktijdig of vervolgens een isotone elektrolyten oplossing wordt verschaft of er voldoende drinkwater voorhanden is (Smith, 2009). Verder bloedonderzoek naar gehalten van glucose, natrium, kalium en calcium kan nuttig zijn, zodat indien nodig ook hier gecorrigeerd kan worden via de vloeistoftherapie. Meestal wordt geen duidelijke hypoglycemie gezien bij kalveren, maar bij gehalten van minder dan 36 mg/dl (2 mmol/l) dient glucose aan het infuus toegevoegd te worden aan concentraties van 2,5 tot 5 %. Hyperkalemie wordt soms gezien bij kalveren met erge dehydratatie, maar dit wordt meestal gelijktijdig opgelost met de rehydratatie en correctie van de acidose. Anderzijds leidt diarree tot verhoogde verliezen aan kalium, meestal is kalium supplementatie via het infuus echter niet nodig (Smith, 2009). De bepaling van ionen in het plasma is in de praktijk echter meestal niet mogelijk en tekorten/overmaat wordt dus in de meeste gevallen niet gecorrigeerd.



Wanneer de problemen primair veroorzaakt werden door het onvoldoende opnemen van colostrum, dient men de passieve immuniteit van de kalveren te verbeteren door het intraveneus toedienen van serum of bloed aan een dosis van 20 ml/kg. Blijvend verstrekken van colostrum geeft geen systemische bescherming, maar biedt wel bescherming tegen intestinale infecties (Weaver et al., 2000). Tijdelijk vasten van kalveren kan helpen om de ernst van de diarree te verminderen. Door de bestaande malabsorptie verergert melkgifte immers de diarree door het osmotisch effect van niet geabsorbeerde melknuutriënten en door het promoten bacteriële overgroei. Bovendien wordt een mogelijke nutritionele oorzaak van diarree op deze manier opgelost (Radostits, 1974). Belangrijk is wel dat wanneer geen hoog energetisch alternatief wordt verschaft, vasten snel kan resulteren in cachexie en malnutritie van deze jonge kalveren. Daarom is het enkel aangewezen om kalveren volledig van de melk te halen in geval van erge depressie of wanneer ze niet meer willen drinken. Opgieten van melk is immers geen optie, want deze zal terecht komen in de pens en aanleiding geven tot acidose. Het alternerend verschaffen van ORS en melk met 4 uur tussentijd zoals op de kliniek werd gedaan, is ook een mogelijke behandeling bij kalveren die nog goed drinken. Het doorgeven van melk blijkt ondanks de langere duur van de diarree te resulteren in een blijvende gewichtstoename van de kalveren (Smith, 2009).

Ook het toedienen van NSAID's heeft gunstige effecten; naast een anti-inflammatoir effect oefenen ze een anti-secretair effect uit ter hoogte van de darm (Roussel en Brumbaugh, 1991). Het verschaffen van Metacam® en Finadyne® aan de kalveren zoals op dit bedrijf gebeurt heeft dus zeker een gunstige invloed op de toestand van de kalveren. Het gebruik van bismuth subsalicylaat, kaolien of pectine als darmwandprotectantia is ook mogelijk. Ze vormen een beschermend laagje op de darmmucosa en zorgen voor een toename van de consistentie van de feces. Bismuth subsalicylaat zou bovendien een anti secretair en toxine neutraliserend effect hebben (Radostits, 1974; Roussel, Brumbaugh, 1991; Smith, 2009). Kalveren met diarree op het bedrijf kregen naast NSAID's en darmprotectantia ook butylhydryoscine bromide (Buscopan compositum®, Boehringer Ingelheim). Door Fallon et al. (1991) werd aangetoond dat dit therapeuticum een sneller herstel bewerkstelligd door antispasmodische (Hyoscine), anti-inflammatoire, antipyretische en analgetische eigenschappen (Dipyron). Door het herstellen van de normale darmmotiliteit verhoogt de droge stof component van de feces en vermindert het bicarbonaat verlies via de darm, waardoor het risico op dehydratie en acidose lager wordt.

Verdere ondersteunende maatregelen zoals warmte lampen bij hypothermische kalveren, voedingssupplementen en probiotica (zoals Lactobacilli) kunnen bijdragen tot herstel van de kalveren. De kalveren uit de casus werden bijvoorbeeld gesupplementeerd met Diacalf®, Enteropulvis®, Glutellac® en Catosal®. Ook preventief lijken probiotica nuttig te zijn. Door Timmerman et al. (2005) werd aangetoond dat het verschaffen van probiotica in de eerste 2 levensweken resulteert in een verhoging van de gewichtstoename, een lagere incidentie van diarree en ademhalingsstoornissen en minder lange episodes van diarree.

### 3.3. PREVENTIE VAN NEONATALE STERFTE

Wanneer kalveren beschikken over een goede immuniteit en gehuisvest worden in een propere omgeving worden er meestal geen problemen vastgesteld, zelfs in de aanwezigheid van erg pathogene kiemen. Anderzijds kunnen weinig pathogene kiemen aanleiding geven tot ziekte en sterfte wanneer de immuniteit en de omgevingshygiëne te wensen overlaat (Bakheit, Greene, 1981). Controle van ziekten bij neonatale kalveren steunt daarom op 3 pijlers (Radostits, 1991; Smith, 2009):

- \* Vermindering van de blootstelling aan risicofactoren
- \* Verhogen van de niet specifieke immuniteit
- \* Verhogen van de specifieke immuniteit

De belangrijkste bron van infectie voor kalveren zijn andere kalveren en koeien. Daarnaast kunnen ook mensen, gecontamineerd water, colostrum, melk of voeder en materiaal ziektes overdragen (Smith, 2009). Het is aangewezen om jonge kalveren individueel te huisvesten tot een leeftijd van minstens 3 weken en tot deze leeftijd ieder contact met andere kalveren te vermijden. Kalveren met diarree worden best ook weggehaald uit de buurt van gezonde kalveren en geïsoleerd behandeld (Radostits, 1991). De individuele hokjes van de kalveren zijn best verhoogd (vermijden van contaminatie door afvloeien van urine/mest naar andere hokjes) en bevinden zich in een andere stal dan deze waar de oudere kalveren of koeien gehuisvest zijn (Otterby, Linn, 1980). Iglo's worden tegenwoordig vaak aangeduid als de ideale huisvesting voor jonge kalveren, maar indien huisvesting in individuele hokjes op correcte manier gebeurt, bekomt men hiermee even goede resultaten (Jorgenson et al., 1970). Zoals reeds vermeld bij 3.1. zijn op het vlak van de huisvesting en het verlagen van de infectiedruk op dit bedrijf de nodige aanpassingen nodig. De kalveren worden dan wel individueel gehuisvest, er is nog steeds neus-neus contact mogelijk en ook de hygiëne van de individuele hokjes is niet optimaal. Daarom dient men ofwel iglo's te plaatsen ofwel de huidige huisvesting te verbeteren; hokjes aanpassen zodat neus-neus contact niet meer mogelijk is (bv. tussenschotten verhogen) en het optimaliseren van de ventilatie en voldoende bijstrooien zodat de kalveren droog liggen. Tussen 2 kalveren in dienen de hokjes grondig gereinigd en gedesinfecteerd te worden, liefst gevolgd door een periode van leegstand (het voorzien van voldoende hokjes is hierbij van groot belang). Speciale maatregelen dienen genomen te worden op dit bedrijf aangezien *Cryptosporidium* bij verschillende kalveren werd teruggevonden. Colostrum geeft immers geen bescherming tegen protozoa en de kiem is bovendien zeer resistent tegen de meeste desinfectantia. Ontsmetten van de hokjes tussen twee kalveren met 5% ammoniak, ammoniumchloride (OO-cide®, Vétoquinol), 6 % waterstofperoxide of 10 % formaline zou wel effectief zijn. Ook is de kiem zeer gevoelig voor uitdroging en is het dus raadzaam om een tijdelijke leegstand in te voeren (Smith, 2009). Naast deze managementmaatregelen, is ook het preventief toedienen van halofuginone lactaat tijdens de eerste 7 levensdagen effectief tegen *Cryptosporidium* (Jarvie et al., 2005).

Om verspreiding van kiemen tegen te gaan is het verzorgen van de kalveren van jong naar oud ook een aangewezen werkwijze. De ontsmettingsbak die op dit bedrijf bij het compartiment van de dikbilkalveren stond, is (bij correct gebruik) een nuttige maatregel om insleep van pathogenen te

vermijden. Ook het apart huisvesten en als laatste verzorgen van zieke kalveren verhindert versleep van kiemen binnen het bedrijf.

Naast het verminderen van de infectiedruk, laat individuele huisvesting in principe een betere monitoring van een kalf toe: hoeveel melk, kalverkorrel en ruwvoer het kalf opneemt, de aanwezigheid van diarree of ademhalingsstoornissen en het algemeen voorkomen van het dier (Hartmann et al., 1974; Lance et al., 1992). Op deze manier kan vlug ingegrepen worden in geval van ziekte. Deze individuele monitoring en snel ingrijpen bij ziekte is mogelijk eveneens een knelpunt op dit bedrijf aangezien het houden van het rundvee slechts een nevenactiviteit is en er niet veel tijd wordt besteed aan de kalverzorg. Het gebruik van één speenemmer per kalf (zoals gebeurt op dit bedrijf) en het grondig reinigen en desinfecteren van materiaal na gebruik zijn enkele andere belangrijke hygiënemaatregelen in het beperken van de overdracht van kiemen tussen de kalveren (Smith, 2009).

De belangrijkste bron van niet-specifieke immuniteit voor neonatale kalveren is colostrum. In 3.1. werd al het belang van correct verschaffen van colostrum besproken. Gezien de lage globulinespiegels die werden teruggevonden bij verschillende kalveren, is dit zeker een aandachtspunt op dit bedrijf. Hoewel BVD niet werd teruggevonden bij de kalveren, is het toch aangeraden om de BVD status van het bedrijf na te gaan. Één van de vele gevolgen van het BVD-virus is immers een verminderde immuniteit. Om de BVD status na te gaan dient men bloed te nemen van een tiental dieren tussen 6 en 12 maand oud, waarop vervolgens antistoffen tegen het virus bepaald worden. Zo kan men nagaan of het virus al dan niet circuleert op het bedrijf. Is dit het geval, dan dienen permanente dragers opgespoord en geëlimineerd te worden

Een factor die vaak over het hoofd wordt gezien bij preventie van neonatale sterfte bij kalveren is de voeding van de koeien tijdens de dracht. Een adequate voeding resulteert niet alleen in een sterk kalf maar ook in een goede colostrumproductie door de koe (Radostits, 1991). Tekorten aan energie, vitamine A en D, jood, fosfor, mangaan, cobalt, molybdeen en selenium zouden aanleiding geven tot verhoogde mortaliteit en morbiditeit (National Research Council, 1968). De invloed van selenium op de afweer wordt vaak over het hoofd gezien. Seleniumtekort zou bijdragen tot een hoger aantal abortussen, dode kalveren en zwakke kalveren die moeilijk rechtstaan, niet zuigen, diarree hebben en lijden aan ademhalingsstoornissen. Op dit bedrijf was niets geweten over de seleniumstatus, gezien zijn impact om de vitaliteit van de neonati loont het zeker wel de moeite om deze na te gaan. Om voldoende spiegels aan selenium bij het kalf te verzekeren kan het nuttig zijn om de koeien 1 maand voor het afkalven intramusculair of subcutaan 3 mg/kg LG selenium toe te dienen. Intramusculaire of subcutane toediening van selenium aan de kalveren zelf kan ook een gunstig effect hebben op hun afweer (Graham, 1991). Supplementatie van de kalveren met vitamine A is aangewezen indien de koeien tijdens de dracht enkel stro en graan kregen zonder verdere supplementatie of indien de kalveren lijden aan Cryptosporidiose (verminderde absorptie, hoger verlies). Dit is echter niet nodig wanneer koeien worden gevoederd met groenvoeder van goede kwaliteit en gesupplementeerd worden met vitamine A tijdens de dracht (op voorwaarde dat de kalveren voldoende colostrum opnemen) (Smith, 2009). Aangezien *Cryptosporidium* bij verschillende kalveren werd teruggevonden, zou een tekort aan vitamine A secundair aan Cryptosporidiose mogelijk kunnen bijdragen tot een

verminderde immuniteit en kan supplementatie aangewezen zijn. Ook supplementatie van moederdieren met vitamine D en E heeft een gunstig effect op de overleving van de kalveren (Waltner-Toews et al., 1986).

Een van de voornaamste oorzaken van neonatale diarree is enterotoxigene *E. coli* (ETEC), welke kalveren voornamelijk aantast gedurende de eerste 3 levensdagen. Aangezien dit nog te vroeg is voor kalveren om zelf een beschermende immuniteit op te bouwen, steunt de bescherming tegen deze infectie enkel op de opname van colostrale antistoffen. Vaccineren van de koeien tegen ETEC tijdens de late dracht (meestal 6 en 3 weken voor het kalven) zorgt voor hoge gehalten aan antistoffen tegen onder andere K99 (een belangrijke virulentiefactor) in het colostrum en zo dus een goede bescherming van de kalveren tegen kolonisatie. Toedienen van monoclonale antistoffen tegen K99 aan de kalveren (zeer kostelijk) of het preventief toedienen van antibiotica werkzaam tegen *E. coli* gedurende de eerste 3 levensdagen op probleembedrijven zijn eveneens effectief in de preventie van ETEC diarree (Radostits, 1991; Smith, 2009), maar zijn praktisch en economisch vaak niet haalbaar. Bescherming tegen Rota – en Coronavirus kan op 2 verschillende wijzen bekomen worden. Enerzijds bestaat er de mogelijkheid om kalveren direct na de geboorte, voor de opname van colostrum, oraal te vaccineren met een gemodificeerd levend vaccin. Dit zou 4 tot 6 dagen later al resulteren in lokale secretie van IgM. Over de werkzaamheid van deze methode is er enig conflict, antistoffen in colostrum zou het effect van het vaccin immers te niet kunnen doen. Net als bij ETEC is ook vaccineren van de drachtige koeien tegen deze virussen een effectieve methode om de specifieke antistoffen in het colostrum te verhogen en de uitscheiding ervan in de melk te verlengen (Radostits, 1991; Tsunemitsu et al., 1989; Smith, 2009). Aangezien zowel *E. coli* als *Rotavirus* werd teruggevonden bij de kalveren, kan dus eventueel naar de toekomst toe overwogen worden om de koeien hiertegen te vaccineren om aldus de specifieke, passieve immuniteit van de kalveren tegen deze pathogenen te vergroten.

#### 4. LITERATUURLIJST

1. Acres S.D., Laing C.J., Saunders J.R., Radostits O.M. (1975). Acute undifferentiated neonatal diarrhea in beef calves I. Occurrence and distribution of infectious agents. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 39(2), 116-132.
2. Acres S.D., Saunders J.R., Radostits O.M. (1977). Acute undifferentiated neonatal diarrhea of beef calves: the prevalence of enterotoxigenic *E. Coli*, Reo-like (Rota) virus and other enteropathogens in cow-calf herds. *The Canadian Veterinary Journal* 18(5), 113-121.
3. Appleman R.D. en Owen F.G. (1975). Breeding, housing, and feeding management. *Journal of dairy science* 58 (3), 447-464.
4. Bakheit H.A. en Greene H.J. (1981). Control of bovine neonatal diarrhea by management techniques. *The Veterinary Record* 108(21), 455-458.
5. Berchtold J. (2009). Treatment of calf diarrhea: intravenous fluid therapy. *The Veterinary Clinics of North America. Food Animal practice* 25(1), 73-99.
6. Boyd J.W., Baker J.R., Leyland A. (1974). Neonatal diarrhea in calves. *The veterinary record* 95(14), 310-313.
7. Bush L.J. en Staley T.E. (1980). Absorption of colostrum immunoglobulins in newborn calves. *Journal of Dairy Science* 63(4), 672-680.
8. Constable P.D. (2004). Antimicrobial use in the treatment of calf diarrhea. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18(1), 8-17.

9. Fallon R.J., Quirke J.F., Limper J., Justus C., Larkin H. (1991). The effects of Buscopan compositum on calf nutritional diarrhea. *Veterinary Research communications* 15(6), 475-482.
10. Fayer R. en Ellis W. (1993). Paromomycin is effective as prophylaxis for cryptosporidiosis in dairy calves. *Journal of Parasitology* 79(5), 771-774.
11. Fayer R. en Ungar B.L. (1986). *Cryptosporidium* spp. And Cryptosporidiosis. *Micorbiology and Molecular Biology Reviews*. 50(4), 458- 482.
12. Fröberg S., Gratte E., Svennersten-Sjaunja K., Olsson I., Berg C., Orihuela A., Galina C.S., Garcia B., Lidfors L. (2008). Effect of suckling ('restricted suckling') on dairy cows' udder health and milk let-down and their calves' weight gain, feed intake and behaviour. *Applied Animal Behaviour Science* 113(1), 1-14.
13. Gaudreau J.M. en Brisson G.J. (1980). Abomasum emptying in dairy calves fed milk replacers with varying fat and sources of protein. *Journal of Dairy Science* 63(3), 426-440.
14. Graham T.W. (1991). Trace element deficiencies in cattle. *Veterinary Clinics of North America. Food Animal Practice* 7(1), 153-215.
15. Hartman D.A., Everett R.W., Slack S.T., Warner R.G. (1974). Calf Mortality. *Journal of Dairy Science* 57 (5), 576-578.
16. Hopkins B.A. en Quigley J.D. (1997). Effects of method of colostrum feeding and colostrum supplementation on concentrations of immunoglobulin G in the serum of neonatal calves. *Journal of Dairy Science* 80(5), 979-983.
17. James R.E., Polan C.E., Bibb T.L., Laughon B.E. (1976). Effect of orally administered duodenal fluid on susceptibility of newborn calves to an *Escherichia coli* challenge. *Journal of Dairy Science* 59(8), 1495-1501.
18. Jarvie B.D., Trotz-Williams L.A., McKnight D.R., Leslie K.E., Wallace M.M., Todd C.G., Sharpe P.H., Peregrine A.S. (2005). Effect of Halofuginone Lactate on the occurrence of *Cryptosporidium parvum* and growth of neonatal dairy calves. *Journal of Dairy Science* 88 , 1801-1806
19. Jorgenson L.J., Jorgensen N.A., Schingoethe D.J., Owens M.J. (1970). Indoor versus outdoor calf rearing at three weaning ages. *Journal of Dairy Science* 53(6), 813-816.
20. Lance S.E., Miller G.Y., Hancock D.D., Bartlett P.C., Heider L.E., Moeschberger M.L. (1992). Effects of environment and management on mortality in preweaned dairy calves. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 201 (8), 1197-1202.
21. Lofstedt J., Dohoo I.R., Duizer G. (1999). Model to predict septicemia in diarrhetic calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13(1), 81-88.
22. McKellar Q., Gibson I., Monteiro A., Bregante M. (1999). Pharmacokinetics of Enrofloxacin and Danofloxacin in plasma, inflammatory exudates, and bronchial secretions of calves following subcutaneous administration. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43(8), 1988-1992.
23. Morin M., Larivière S., Lallier R. (1976). Pathological and microbiological observations made on spontaneous cases of acute neonatal calf diarrhea. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 40(3), 228-240.
24. Naciri M., Lefay M. P., Mancassola R., Poirier P., Chermette R. (1999). Role of *Cryptosporidium parvum* as a pathogen in neonatal diarrhea complex in suckling and dairy calves in France. *Veterinary parasitology* 85(4), 245-257.
25. National Research Council (1968). Prenatal and postnatal mortality in cattle. Pub. 1685. National Academy of Science, Washington D.C.
26. Naylor J.M. (1999). Oral electrolyte therapy. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice* 15(3), 487-504.
27. Nocek J.E., Braund D.G., Warner R.G. (1984). Influence of neonatal colostrum administration, immunoglobulin, and continued feeding of colostrum on calf gain, health, and serum protein. *Journal of Dairy Science* 67(2), 319-333.
28. Ose E.E. en Tonkinson L.V. (1988). Single-dose treatment of neonatal calf pneumonia with the new macrolide antibiotic tilmicosin. *The Veterinary Record* 123(14), 367-369.
29. Otterby D.E. en Linn J.G. (1980). Advances in nutrition and management of calves and heifers. *Journal of Dairy Science* 64(8),1365-1377.
30. Pithua P., Wells S.J., Godden S.M., Raizman E.A. (2009). Clinical trial on type of calving pen and the risk of disease in Holstein calves during the first 90 d of life. *Preventive Veterinary Medicine* 89, 8-15.

31. Quigley J.D., Wolfe T.A., Elsasser T.H. (2006). Effects of additional milk replacer feeding on calf health, growth and selected blood metabolites in calves. *Journal of Dairy Science* 89, 207-216.
32. Radostits O.M. (1991). The role of management and the use of vaccines in the control of acute undifferentiated diarrhea of newborn calves. *Canadian Journal of Veterinary Journal* 32, 155-159.
33. Roussel A.J., Brumbaugh G.W. (1991). Treatment of diarrhea of neonatal calves. *Veterinary Clinics of North America: Food animal practice* 7(3), 713-726.
34. Roy J.H.B. (1980). Factors affecting susceptibility of calves to disease. *Journal of Dairy Science* 63(4), 650-664.
35. Smith B.P. (2009). *Large animal internal medicine*. Fourth Edition, p. 281-292, 333-372.
36. Snodgrass D.R. en Wells P.W. (1978). The influence of colostrum on neonatal rotaviral infections. *Annals of veterinary research* 9(2), 335-336.
37. Stalheim O.H.V. (1983) Mycoplasmal respiratory diseases of ruminants: a review and update. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 182(2), 403-406.
38. Thornton J.R., Willoughby R.A., McSherry B.J. (1972). Studies on diarrhea in neonatal calves: the plasma proteins of normal and diarrheic calves during the first ten days of age. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 36(1), 17-25.
39. Timmerman H.M., Mulder L., Everts H., van Espen D.C., van der Wal E., Klaassen G., Rouwers S.M.G., Hartemink R., Rombouts F.M., Beynen A.C. (2005). Health and growth of veal calves fed milk replacers with or without probiotics. *Journal of Dairy Science* 88(6), 2154-2165.
40. Tsunemitsu H., Shimizu M., Hirai T., Yonemichi H., Kudo T., Mori K., Onoe S. (1989). Protection against Bovine Rotaviruses in newborn calves by continuous feeding of immune colostrum. *Japanese Journal of Veterinary Science* 51(2), 300-308.
41. Waltherner-Toews D., Martin S.W., Meek A.H. (1986). Dairy calf management, morbidity and mortality in Ontario Holstein herds. IV. Association of management with mortality. *Preventive Veterinary Medicine* 4, 159-171.
42. Weaver D.M., Tyler J.W., VanMetre D.C., Hostetler D.E., Barrington G.M. (2000). Passive transfer of colostral immunoglobulins in calves. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 14(6), 569-577.

UNIVERSITEIT GENT  
FACULTEIT DIERGENEESKUNDE  
Academiejaar 2010-2011

GRANULOSACELTUMOR BIJ EEN HOLSTEIN FRIESIAN KOE

Door  
Isabelle CASSAN

Promotor: Dr. I. Kolkman

Casusbespreking in het kader  
van de Masterproef

*De auteur en de promotoren geven de toelating deze studie als geheel voor consultatie beschikbaar te stellen voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking to de verplichting de bron uitdrukkelijk te vermelden bij het aanhalen van gegevens uit deze studie.*

*Het auteursrecht betreffende de gegevens vermeld in deze studie berust bij de promotoren. Het auteursrecht beperkt zich tot de wijze waarop de auteur de problematiek van het onderwerp heeft benaderd en neergeschreven. De auteur respecteert daarbij het oorspronkelijke auteursrecht van de individueel geciteerde studies en eventueel bijhorende documentatie, zoals tabellen en figuren. De auteur en de promotoren zijn niet verantwoordelijk voor de behandelingen en eventuele doseringen die in deze studie geciteerd en beschreven zijn.*



## INHOUDSOPGAVE

SAMENVATTING .....	1
SUMMARY .....	1
1. INLEIDING .....	2
2. CASUISTIEK .....	3
2.1. SIGNALEMENT EN ANAMNESE .....	3
2.2. KLINISCH ONDERZOEK .....	3
2.3. BEHANDELING .....	3
2.4. POST MORTEM ONDERZOEK .....	4
3. DISCUSSIE .....	5
3.1. DIFFERENTIAAL DIAGNOSE .....	5
3.1.1. Ovariële tumoren bij het rund .....	5
3.1.2. Cysteuze ovariële follikels (COF) .....	6
3.2. GRANULOSACELTUMOREN BIJ HET RUND .....	7
3.2.1. Voorkomen .....	7
3.2.2. Macroscopische karakteristieken .....	9
3.2.3. Microscopische karakteristieken .....	10
4. CONCLUSIE .....	13
5. LITERATUURLIJST .....	14
DANKWOORD .....	16

## **SAMENVATTING**

Deze casus handelt over een 5 jaar oude Holstein Friesian koe die voortdurend tochtig werd gezien, maar ondanks herhaalde inseminaties niet drachtig werd. Op rectaal onderzoek voelde de dierenarts een massa ter hoogte van het linkerovarium. Er werden ook echografische beelden genomen waaruit bleek dat het zeer waarschijnlijk om een tumor ging. Er werd geen behandeling ingesteld en de koe werd op het eind van de lactatie afgevoerd. Post mortem werd de abnormale massa macroscopisch en microscopisch onderzocht, waarbij de diagnose van granulosa-cel-tumor werd gesteld. Dit type tumor is de meest voorkomende tumor bij runderen en produceert progesteron, oestrogeen en/of testosteron wat respectievelijk anoestrus, nymphomanie of masculinisatie veroorzaakt. De diagnose kan gesteld worden door rectaal onderzoek, echografie of eventueel door het detecteren van abnormale concentraties aan geslachtshormonen in het bloed. De belangrijkste differentiaal diagnoses zijn: cysteuze ovariële follikels, Sertoli cel tumoren, teratomas of metastasen van andere tumoren ter hoogte van het ovarium. Post mortem macroscopisch en microscopisch onderzoek zijn nodig om de uiteindelijke diagnose te stellen. Macroscopisch bestaat het aangetaste ovarium uit meerdere cysten gevuld met roodbruin vocht, bloed of necrotisch materiaal. Er worden ook regelmatig metastasen teruggevonden. Microscopisch bestaat de tumor uit anaplastische, polymorfe cellen met een donker eosinofiel cytoplasma, hyperchromatisch chromatine en één of meerdere nucleoli. De behandeling bestaat uit een ovariectomie van het aangetaste ovarium, waarna herstel van de hormoonhuishouding en vruchtbaarheid optreedt. Er zijn verschillende gevallen beschreven waarbij de koe opnieuw drachtig werd na ovariectomie.

## **SUMMARY**

This case report involves a 5 year old cow that showed constant signs of estrus, but didn't get pregnant despite several inseminations. On rectal examination the farmer felt a mass at the level of the left ovary. Ultrasound images were made in which the mass had the appearance of a tumor. No treatment was executed and the cow was removed at the end of the lactation. Post mortem the abnormal mass was examined both macroscopically as microscopically, whereof it proved to be a granulosa cell tumor. This type of tumor is the most prevalent tumor in cattle and produces progesterone, estrogen and/or testosterone which causes respectively anestrus, nymphomania or masculinisation. Diagnosis is possible by rectal examination, ultrasound or potentially by the detection of abnormal concentrations of reproductive hormones in the blood. The most important differential diagnoses are: cystic ovarian follicles, Sertoli cell tumors, teratomas or metastasis of other tumors at the level of the ovary. Post mortem macroscopic and microscopic examination is necessary to differentiate. Macroscopically the affected ovary consists of multiple cysts filled with red brown fluid, blood or necrotic material. Metastasis is regularly seen. Microscopically the tumor consists of anaplastisch, polymorphous cells with dark eosinophilic cytoplasm, hyperchromatic chromatine and one or several nucleoli. The treatment consists of an ovariectomy of the affected ovary, whereupon recovery of the hormone balance and the fertility occurs. Several cases in which cows got pregnant again after ovariectomie have been reported.

## 1. INLEIDING

Tumoren van het geslachtsstelsel komen slechts zeer uitzonderlijk voor bij runderen. De meerderheid van deze tumoren zijn granulosa-cel tumoren; afhankelijk van de auteur wordt hun voorkomen geschat op 0,05% tot 7,14 % van de runderen. Deze grote verschillen in prevalentie zouden te wijten kunnen zijn aan bepaalde omgevingsfactoren, rasinvloeden, het missen van kleine tumoren of het fout diagnosticeren van bijvoorbeeld cysteuze ovariële follikels (Pérez-Martinez et al., 2004). Dit type van tumoren komt meestal voor rond een leeftijd van 5 jaar (Norris et al., 1969), maar wordt ook occasioneel teruggevonden bij jongere (Kanagawa et al., 1964; Sartin et al., 1996) en oudere dieren (Kanagawa et al., 1964). Het voorkomen is niet rasgebonden, de tumor werd namelijk al beschreven bij onder andere Herefords, Holstein Friesians, Angus koeien (Norris et al., 1969) en dieren van het Belgisch Wit Blauwe ras (Meganck et al.).

In sommige gevallen vertonen de dieren geen symptomen, maar meestal gaat de tumor gepaard met een beeld van anoestrus, nymphomanie of masculinisatie. Deze gedragspatronen treden op door de hormoonproductie in de tumor: progesteronproductie geeft een beeld van anoestrus, oestrogenen veroorzaken nymphomanie en masculinisatie ontstaat door de productie van mannelijke geslachtshormonen. Normale hormoonconcentraties bij het rund zijn: 10 à 15 pg/ml aan oestradiol-17 $\beta$  rond het moment van ovulatie en 2 à 6 ng/ml aan progesteron tijdens de luteale fase (Jorritsma et al., 2002). Afhankelijk van de hormoonproductie door de tumor zullen hogere plasmaconcentraties van een bepaald hormoon teruggevonden worden. Deze abnormale concentraties kunnen bijdragen tot de diagnose. Meestal wordt de waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld door rectaal en echografisch onderzoek (Hostetler et al., 1997). De belangrijkste differentiaal diagnose is cysteuze ovariële follikels; deze kunnen aanleiding geven tot gelijkaardige gedragsafwijkingen en op rectaal onderzoek is een vrij een gelijkaardig beeld te voelen. Ook met andere ovariële tumoren zoals Sertolicele tumoren, teratomas of metastasen ter hoogte van het ovarium dient rekening gehouden te worden. De behandeling van dieren met een granulosa-cel tumor bestaat uit een ovariectomie van het aangetaste ovarium, waarna de normale hormoonhuishouding zich meestal herstelt. Hierdoor herstelt de normale cyclus zich en is zelfs een normale dracht mogelijk (Bosu, 1977; Leder et al., 1988; Masseur et al., 2004). Williams en Forrest (1989) zagen zelfs geen verschil in drachtigheidspercentage tussen dieren met of zonder een ovariectomie.

## 2. CASUISTIEK

### 2.1. SIGNALEMENT EN ANAMNESE

Deze casus gaat over een Holstein Friesian koe geboren op 15/12/2005 (vader: Franse stier Mateo en moeders vader: Canadese stier Aeroline). Tijdens het weideseizoen van haar tweede levensjaar is de vaars, zonder aantoonbare reden, volledig blind geworden. Ze werd pas voor de eerste maal geïnsemineerd op 716 dagen, volgens de veehouder was dit omdat ze destijds moeilijk tochtig werd. Op 14/9/2008 (1003 dagen) kalfde ze voor de eerste maal af. In de daarop volgende lactatie produceerde ze 7562 liter (gedurende 398 dagen). Er waren 2 inseminaties nodig (op 69 en 158 dagen) om haar voor de tweede keer drachtig te krijgen. Na een tussenkalftijd van 436 dagen kalfde ze af op 25/11/2009. Vervolgens werd ze geïnsemineerd op 109, 131, 171, 187 en 209 dagen, zonder dracht tot gevolg. Tijdens het insemineren voelde de veehouder een bol ter hoogte van het ovarium die steeds groter werd, waarna de dierenarts er werd bijgeroepen. Tijdens de tweede lactatie produceerde ze nog 6585 l melk tot ze op 266 dagen lactatie werd opgeruimd.

### 2.2. KLINISCH ONDERZOEK

Klinisch onderzoek op deze koe werd niet uitgevoerd. Tijdens een bezoek in kader van bedrijfsbegeleiding werd deze koe aangewezen als een dier dat voortdurend tochtig was, niet drachtig werd ondanks herhaalde inseminaties en waarbij rectaal een bol (die steeds groter werd) ter hoogte van het linker ovarium te voelen was. In samenspraak met de veehouder, werd beslist bij dit dier geen behandeling in te stellen. De koe werd aangehouden zolang haar melkproductie voldoende was en daarna afgevoerd.

### 2.3. BEHANDELING

Er werd besloten om het dier naar het slachthuis te brengen. Het geslachtstelsel (baarmoeder en ovaria) werd door de boer binnengebracht op de faculteit.

## 2.4. POST MORTEM ONDERZOEK

Macroscopisch werd een sterk vergroot linker ovarium teruggevonden, het rechter ovarium had een normale grootte.



Fig. 1: Foto van het geslachtsstelsel van de koe uit deze casus. (foto van Vanessa Meganck)

Op doorsnede bleek dat het tumorale ovarium bestond uit verschillende cysteuze holtes. Deze waren gevuld met hemorrhagisch vocht en bloedstolsels. De rest van het voortplantingsstelsel (baarmoeder, cervix, vagina) had een normaal uitzicht.

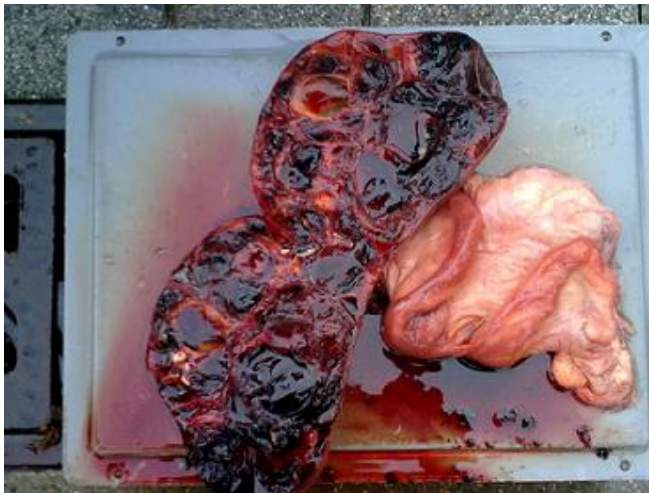


Fig. 2: Doorsnede van de tumor uit de casus. (foto van Vanessa Meganck)

De ovariële architectuur was volledig verdwenen door de aanwezigheid van een matig celrijke massa met daarin multifocale cystevorming. Bij histologisch onderzoek bleek deze massa te bestaan uit in trabekels groeiende cellen die op verschillende plaatsen lumina van variabele grootte aflijnden. Rondom deze lumina vertoonden de tumorcellen soms palissadevorming. De tumorcellen waren polygonaal met een matige hoeveelheid korrelig eosinofiel cytoplasma. Ze hadden een centrale ovale kern met korrelig chromatine en één, weinig opvallende, nucleolus. Ze vertoonden beperkte tot matige anisokaryose en de mitose-index was laag. Focaal in de tumor kwam er bloeding voor.

Uit deze bevindingen werd besloten dat het hier ging om een granuloceltumor.

### 3. DISCUSSIE

#### 3.1. DIFFERENTIAAL DIAGNOSE

Bij de koe uit de casus werd op jonge leeftijd anoestrus waargenomen, dit is bij runderen in de meeste gevallen te wijten aan slechte oestrusdetectie, seizoensinvloeden, dracht, luteale cysten, pyometra, hoge productie, slechte gezondheidstoestand of slechte voeding. Granulosaceltumoren zijn slechts zeer zelden de oorzaak van dit verschijnsel. Op het ogenblik dat de tumor werd waargenomen werd echter een beeld van voortdurende oestrus gezien; belangrijkste differentiaal diagnoses hierbij zijn: cysteuze ovariële follikels of een granulosacel tumor (Smith, 2009). Daarnaast werd ook een vergroot ovarium aangetroffen; bij een rund zijn de belangrijkste differentiaal diagnoses hiervoor ovariële tumoren en cysteuze ovariële follikels.

##### 3.1.1. Ovariële tumoren bij het rund

Type	No. of cases
Ovarian stromal	26
Teratoma	3
Carcinoma, primary site uncertain	3
Sarcoma, unclassified	2
Mixed mesodermal tumor	1
Metastatic lymphoma	1
Unclassified	3
Total	39

Fig. 3: Classificatie van Boviene ovariële tumoren (Norris et al., 1969).

Uit bovenstaande tabel blijkt dat de voornaamste ovariële tumoren afkomstig zijn van het stroma. Hierbij wordt een onderscheid gemaakt tussen tumoren van granulosa type, waarbij de tumorale cellen lijken op granulosa cellen van een normale Graafse follikel, en deze van het Sertoli type, bestaande uit cellen die lijken op Sertoli cellen. Het Sertoli type komt meestal voor op een latere leeftijd dan granulosacel tumoren. Deze laatste tumor bestaat uit een witte of gele vaste massa; kleine cysten, bloedingen en necrose worden slechts zeer uitzonderlijk teruggevonden. Op microscopisch vlak ziet men meestal een tubulaire groepering van cellen zonder lumen. De cellen zijn langgerekt en hebben vaak een puntig uiteinde. Het cytoplasma is meestal amfofiel, bevat vacuoles en vet- en kleine PAS positieve druppels. De kernen zijn uniform en klein, bevatten een onduidelijke nucleolus en mitotische figuren worden slechts zeer uitzonderlijk teruggevonden (Norris et al., 1969).

Andere primaire ovariële tumoren ontstaan uit het epitheel van het ovariële oppervlak of de rete ovarii of uit de germinale cellen. Tumoren van epitheliale oorsprong komen slechts zeer zelden voor bij alle huisdieren. Ze bestaan meestal uit cysten gevuld met geelbruin vocht en afgelijnd door epitheel. Bij germinale tumoren maakt men onderscheid tussen twee types; dysgerminomas, bestaande uit strengen of nesten van grote, polyhedrale cellen met vesiculaire kernen en duidelijke nucleoli, en teratomas, die bestaan uit vaste en cysteuze componenten en verschillende weefseltypes zoals been,

kraakbeen, huid of tanden bevatten (Nielsen, 1976; MacLachlan, 1987). Secundaire tumoren zijn geen ongewoon verschijnsel ter hoogte van de ovaria bij huisdieren. Meestal gaat het dan om lymfosarcomen, andere tumoren komen minder frequent voor (MacLachlan, 1987).

Het onderscheid tussen de verschillende tumoren kan gemaakt worden door macroscopisch en microscopisch onderzoek van de massa.

### **3.1.2. Cysteuze ovariële follikels (COF)**

COF komen naar schatting voor bij 10 à 13 % van het melkvee (Erb and White, 1981; Garverick, 1997). Aanvankelijk werd deze aandoening voornamelijk gelinkt aan het optreden van nymfomanie, maar uit recenter onderzoek blijkt dat COF in de meeste gevallen gepaard gaat met anoestrus (Garverick, 1997). Ook verschijnselen van masculinisatie en een verhoogde staartwortel kunnen optreden bij COF (Bosu, 1977). Deze aandoening wordt voornamelijk gezien in de vroege postpartum periode, maar zal slechts in 20% van de gevallen spontaan regresseren. Meestal is dus een aangepaste behandeling nodig.

Men kan een onderscheid maken tussen folliculaire (de meest frequent voorkomende) en luteale cysten. Folliculaire cysten zijn dunwandig en produceren slechts lage concentraties progesteron, terwijl luteale cysten dikwandig zijn en variërende hoeveelheden progesteron secreteren. Onderscheid tussen beiden is niet zo eenvoudig. Rectale palpatie is hiervoor niet accuraat genoeg, bij echografisch onderzoek worden wel behoorlijk goede resultaten bekomen (> 90% van de luteale cysten en 75% van de folliculaire cysten). Daarnaast kan het type cyste afgeleid worden uit de progesteron concentratie in het serum (Garverick, 1997; Douthwaite en Dobson, 2000).

Diagnose van COF gebeurt op basis van gedragskenmerken, afwijkingen in de normale cyclus en abnormale waarnemingen bij rectaal en echografisch onderzoek. Bij rectale palpatie kunnen zachte, met vocht gevulde structuren van meer dan 2,5 cm gevoeld worden ter hoogte van het ovarium/de ovaria. Eenmalig rectaal onderzoek is eigenlijk niet accuraat genoeg, maar het alternatief (herhaald onderzoek om de 7 à 10 dagen) is niet altijd praktisch haalbaar voor de veehouder. De grootte van de fluctuerende structuur is geen absoluut criterium, deze hangt immers af van het ontwikkelingsstadium van de cyste en bovendien kunnen ook dominante follikels occasioneel tot 2,5 cm uitgroeien. Ook een vroeg corpus luteum (5 à 7 dagen na ovulatie) kan een gelijkaardig aspect vertonen (Garverick, 1997). Echografisch onderzoek bij het aantreffen van dergelijke structuren kan helpen bij de differentiatie. Hierbij worden een of meerdere follikelachtige structuren met een diameter van 2.5 cm of meer aangetroffen, in afwezigheid van een corpus luteum (Youngquist en Treifall, 2006).

Het onderscheid tussen een granulosa-celtumor en COF kan gebeuren door rectaal en echografisch onderzoek. Reactie op een behandeling met GnRH (of PGF<sub>2α</sub> in geval van een luteale cyste) door het hernemen van de normale ovariële cyclus en het optreden van oestrus, is eveneens een aanduiding dat het dier met anoestrus te kampen had met COF (Garverick et al., 1997).

## 3.2. GRANULOSACELTUMOREN BIJ HET RUND

### 3.2.1. Voorkomen

Tumoren van het geslachtsstelsel komen zeer zelden voor bij runderen. In geval van ovariële tumoren gaat het meestal (2/3 van de gevallen) om een granulosa-cel tumor (Norris et al., 1969). Dit type tumor wordt voornamelijk teruggevonden rond de leeftijd van 5 jaar (Norris et al., 1969), maar er zijn gevallen beschreven bij neonati (Kanagawa et al., 1964), bij vaarzen (Sartin et al., 1996) en zelfs bij oudere dieren tot een leeftijd van 28 jaar (Kanagawa et al., 1964). De koe uit de casus was ongeveer 5 jaar oud toen de tumor werd vastgesteld en valt dus binnen de meest voorkomende leeftijdscategorie. Er is geen rasgebonden voorkomen, gevallen zijn beschreven bij Herefords, Holstein Friesians, Angus koeien (Norris et al., 1969) en koeien van het Belgisch Wit Blauwe ras (Meganck et al.).

In de meeste gevallen gaat het over een productieve tumor, die in meer of mindere mate mannelijke of vrouwelijke geslachtshormonen produceert. Meestal secreteren ze voornamelijk progesteron en lagere concentraties aan oestrogeen (Leder et al., 1988). Normale hormoonconcentraties bij het rund zijn: 10 à 15 pg/ml aan oestradiol-17 $\beta$  rond het moment van ovulatie en 2 à 6 ng/ml aan progesteron tijdens de luteale fase (Jorritsma et al., 2002). Afhankelijk van de hormoonproductie door de tumor zullen hogere plasmaconcentraties van een bepaald hormoon teruggevonden worden. Deze abnormale concentraties kunnen bijdragen tot de diagnose. In geval van overwegend progesteron productie vertoont het dier anoestrus (Jorritsma et al., 2002). Wanneer voornamelijk oestrogenen geproduceerd worden, zal de koe nymfomaan gedrag (Leder et al., 1988) en abnormale cycli vertonen, met te frequente oestrusverschijnselen. Door de voortdurende aanwezigheid van hoge gehalten aan oestrogenen treedt er een relaxatie van de pelvische ligamenten op. Daardoor ziet men bij deze dieren een verhoging van de staartwortel (Bosu, 1977; Leder et al., 1988). In zeldzame gevallen produceert de tumor voornamelijk mannelijke hormonen zoals androsteendion en testosteron produceert, waarbij masculinisatie optreedt. Dit is voornamelijk zichtbaar ter hoogte van het hoofd en gaat ook gepaard met het verbreden van nek en schouders (Jorritsma et al., 2002). In sommige gevallen worden er echter geen afwijkingen gezien in het seksueel gedrag. Enkele vaarzen met dit type tumor vertoonden geen afwijkend seksueel gedrag, maar waren wel zwak en lethargisch (Sartin et al., 1996). Bij granulosa-cel tumoren worden vaak letsels ter hoogte van de uterus gezien zoals endometriale cysten, mucometra, perimetriale abcessen en endometriale hyperplasie (Kanagawa et al., 1964; Bosu, 1977). Bij vaarzen wordt soms een duidelijke uierontwikkeling en melksecretie gezien door de inwerking van het geproduceerde progesteron en oestrogeen (Kanagawa et al., 1964; Plourde et al., 1984; Leder et al., 1988). Aangezien de voornaamste klacht van de veehouder was dat het dier uit de casus voortdurend tochtig was, is het waarschijnlijk dat de tumor in deze casus voornamelijk oestrogenen produceerde. Haar hormoonspiegels zijn echter nooit bepaald.

Ito en Fujita (1978) en Meganck et al. hebben zelfs gevallen beschreven waarbij een granulosa-cel tumor bij een drachtig dier werd aangetroffen. Aangezien de koe uit de casus al vanaf het begin van haar reproductief leven moeilijk tochtig en drachtig werd, is het mogelijk dat de tumor al op



jonge leeftijd aanwezig was en bijdroeg tot de vruchtbaarheidsproblemen. In dat geval zou ze dus drachtig geworden zijn, ondanks de aanwezigheid van een tumor ter hoogte van het ovarium.

Recent werd door Pérez-Martínez et al. (2004) aangetoond dat in alle kernen van cellen in deze tumoren wel type  $\beta$  oestrogeen receptoren voorkomen, maar geen receptoren van het type  $\alpha$ . Bij humane granulosa-cel tumoren werd al aangetoond dat deze receptoren een rol spelen in het ontstaan van deze tumoren. Uit het onderzoek van Pérez-Martínez et al. zou men dus kunnen besluiten dat dit mogelijk ook het geval is bij bovine granulosa-cel tumoren, maar gezien het laag aantal onderzochte tumoren is verder onderzoek hiernaar nodig voor concrete besluiten kunnen getrokken worden.

Bij verschillende dieren herstelde de normale hormoonhuishouding zich na ovariectomie van het tumorale ovarium met een normale dracht tot gevolg (Bosu, 1977; Leder et al., 1988; Masseau et al., 2004). Bij vaarzen treedt er, na het verwijderen van het afwijkend ovarium, eveneens een involutie van de uier op en herstelt de spanning van de pelvische ligamenten zich meestal zo goed als volledig (Leder et al., 1988). Verschillende technieken zijn beschreven voor het uitvoeren van een ovariectomie bij runderen. Laparotomie was in het verleden een veel gebruikte techniek, waarbij een incisie werd gemaakt in de linkerflank op dezelfde plaats als voor een rumenectomie. Tegenwoordig wordt deze echter meer en meer vervangen door de minder invasieve laparoscopische verwijdering, waarbij één of beide ovaria langs 1 kleine incisie kunnen verwijderd worden. Deze techniek kost wel tijd (2-2,5 uur) en vereist speciale apparatuur, maar heeft een laag risico op complicaties (Bleul et al., 2005). Meestal wordt de tumor transvaginaal verwijderd; dit is eveneens een weinig invasieve ingreep, die gebeurt bij het rechtstaande rund onder epidurale anesthesie. Na het wassen, ontsmetten en drogen van de vagina, wordt het vaginale deel van de cervix vastgenomen met een forceps. Vervolgens wordt met een mes in de mediaanlijn, net boven de cervixopening, een opening gemaakt in de vaginawand door de cervix naar craniaal te bewegen. Met 2 vingers worden langs deze opening de ovaria één voor één naar buiten gebracht en verwijderd met een steriele Kimberling-Rupp apparaat of een ecraseur. Hechten van de vaginawand of nabehandeling (zoals antibiotica of pijnstilling) is niet nodig. Dit is een goedkope en handige techniek met een lage morbiditeit. Complicaties die worden gezien zijn vergroeiingen van de ovaria en/of de uterus (24,3% van de gevallen (Drost et al., 1992)) en bloedingen van de ophangband van het ovarium. Daarom werd door Drost et al. (1992) gesuggereerd dat wanneer toekomstige fertiliteit van belang is, er voorkeur dient gegeven te worden aan een benadering via de flank. Williams en Forrest (1989) zagen bij 70% van de dieren na ovariectomie een milde vaginale infectie. Deze dieren vertoonden geen andere klinische symptomen, bleven koortsvrij en waren volledig hersteld na een behandeling met penicilline-dihydrostreptomycine gedurende drie dagen. Ze vonden echter geen verschil in drachtigheids percentage tussen intacte koeien en koeien met een unilaterale ovariectomie. In hun studie was er slechts één dier dat na ovariectomie niet drachtig werd. Bij haar bestond er een adhesie tussen het mesovarium en het parietale peritoneum. Transvaginale ovariectomie is enkel mogelijk bij (multipare) dieren met een ruime vagina, zonder vergroeiingen van de ovaria en bij relatief kleine tumorale ovaria (McIntosh, 1942; Drost et al., 1992). Leder et al. (1988) beschreven een ovariectomie bij een 15 maand oude vaars waarbij een snede werd gemaakt ter hoogte van de ventrale middenlijn.

### 3.2.2. Macroscopische karakteristieken

De tumoren komen voornamelijk unilateraal voor waarbij het contralaterale ovarium meestal onderontwikkeld is. Bij de besproken koe had het rechter ovarium echter een normale grootte. De tumoren variëren in grootte en gewicht, maar kunnen zeer groot (meer dan 12 cm diameter (Norris et al., 1969)) en zwaar (tot 12,3 kg (Kanagawa et al., 1964)) worden. Er zijn gevallen beschreven van dystocia door een erge distentie van het abdomen door de aanwezigheid van een granulosa cel tumor bij neonaten (Kanagawa et al., 1964). Regelmatig rectaal onderzoek met palpatie van de ovaria en onderzoek op grootte en symmetrie kan dus bijdragen tot een vroege detectie.

De tumor is in de meeste gevallen grof gelobuleerd met partiële fluctuatie en voelt bij palpatie zacht aan (Kanagawa et al., 1964). Op echo worden multipiele hoekige hypoechogene zones (normale follikels hebben een circulaire tot ovale vorm) en hyperechogene zones (denser dan normaal luteaal weefsel) waargenomen (Hostetler et al., 1997).

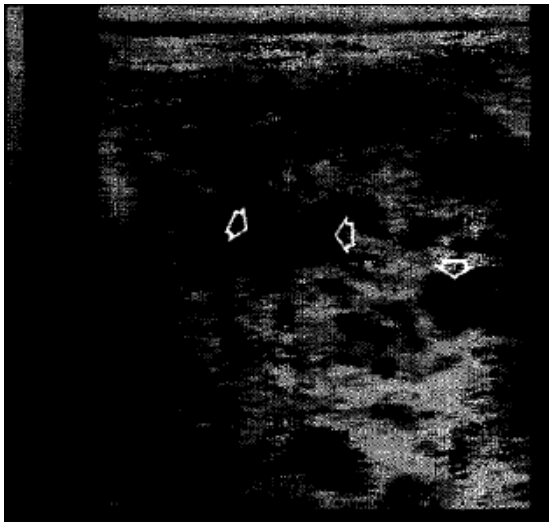


Fig 4.: Echobeeld (5MHz, lineaire sonde) van een maligne granulosa cel tumor. De pijlen duiden de folliculaire structuren aan die typisch eerder hoekige dan ronde grenzen hebben (uit Hostetler et al., 1997).

Het uitzicht van de tumor (een massa met multifocale cystevorming) zoals beschreven in de casus is typisch voor een granulosa cel tumor. Op doorsnede wordt bij deze tumoren meestal vele cysten gevuld met roodbruin vocht, bloed of necrotisch materiaal gezien (Sartin et al., 1996), maar ook focale bloedingen worden regelmatig teruggevonden. Het daartussen liggend stroma bestaat uit vasculair of fibreus weefsel (Kanagawa et al., 1964; Norris et al., 1969).

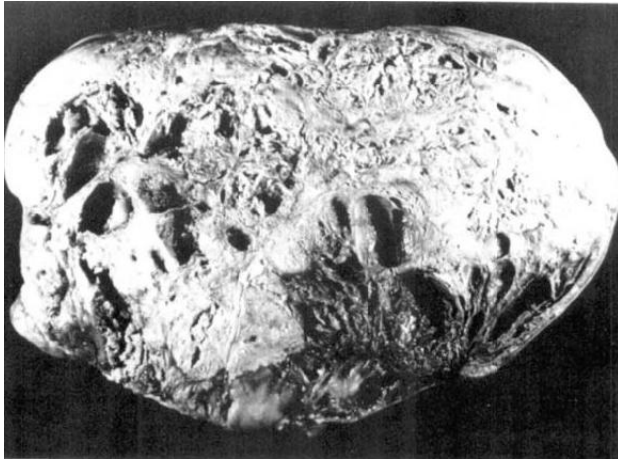


Fig.5: Doorsnede van een met formaline gefixeerde granulosa cel tumor (uit Zachary, Haliburton, 1983)

In veel gevallen worden metastasen teruggevonden ter hoogte van het ligamentum latum, het pelvisch en abdominaal peritoneum, langs de lumbaire aorta en zowel in de regionale als verder verwijderde lymfeknopen (Zachary en Haliburton, 1983; Norris et al., 1969). Aangezien enkel het geslachtsstelsel van de koe werd aangeboden voor postmortem onderzoek, is hierover niets geweten bij de koe uit de casus.

Sterke ascites geassocieerd met een granulosa cel tumor werd zowel bij een neonataal kalf als bij adulte koeien aangetroffen (Kanagawa et al., 1964; Ito en Fujita, 1978). Ook hemoperitoneum door ruptuur van de granulosa cel tumor werd reeds gediagnosticeerd (Masseau et al., 2004).

### 3.2.3. Microscopische karakteristieken

Bij de meeste granulosa celtumoren worden er naast granulosa cellen ook thecacellen teruggevonden en men zou deze tumoren dus eigenlijk moeten classificeren als granulosa-/thecaceltumoren. Onderscheid tussen beide celtypes is niet eenvoudig, maar kan gebeuren door zilver impregnatie (Ito en Fujita, 1978).

De waargenomen structuur in deze casus waarbij de cellen in trabekels groeien en zo op verschillende plaatsen lumina vormen is typisch voor een granulosa cel tumor. Deze tumoren hebben meestal een microfolliculair patroon, waarbij multipole lagen cellen cysten vormen. Deze cysten lijken op Graafse follikels, maar zijn groter en meer matuur. In de literatuur wordt beschreven dat bij microscopisch onderzoek van de tumoren bloedingen en necrose vaker voorkomen dan men zou vermoeden bij macroscopisch onderzoek (Norris et al., 1969), ook bij deze tumor werd focaal een bloeding vastgesteld.



Fig. 6: Lage vergroting van een coupe van een granulosa cel tumor. Hierop is duidelijk het verbindingsweefsel te zien dat de tumor foci van elkaar scheidt (uit Bosu, 1977).

Op celniveau werd bij de beschreven tumor polygonale cellen teruggevonden met korrelig eosinofiel cytoplasma. Bij de granulosaceltumor hebben de cellen inderdaad meestal een polygonaal tot licht verlengd uitzicht, zijn anaplastisch en polymorf en hebben ze een donker eosinofiel cytoplasma, dat echter meestal niet gegranuleerd is. Tussen de cellen bevindt zich dan meestal een fijne, fibrillaire grondsubstantie (Zachary en Haliburton, 1983). Over het weefsel tussen de cellen is in onze casus niets geweten. De kernen zijn normaal vesiculair, duidelijk zichtbaar en verschillen sterk in grootte en vorm. In de casus werd slechts beperkt anisokaryose teruggevonden en hadden de kernen voornamelijk een ovale vorm. In sommige gevallen (maligne tumoren) worden meerdere kernen, reuzekernen of abnormaal gevormde kernen teruggevonden. Chromatine in deze kernen is zeer rijkelijk aanwezig, hyperchroom, grof geaggregeerd en ongelijk verdeelt over het oppervlak van de kern. In dit geval werd enkel beschreven dat het chromatine gekorrelde was, over de verdeling is niets geweten. In de kern zijn één of meerdere nucleoli te zien; in de beschreven tumor was meestal slechts één, weinig opvallende nucleolus aanwezig. Bij maligne tumoren worden meerdere mitotische figuren waargenomen (Norris et al., 1969; Zachary en Haliburton, 1983; Sartin et al., 1996), bij deze tumor was de mitose-index echter laag.

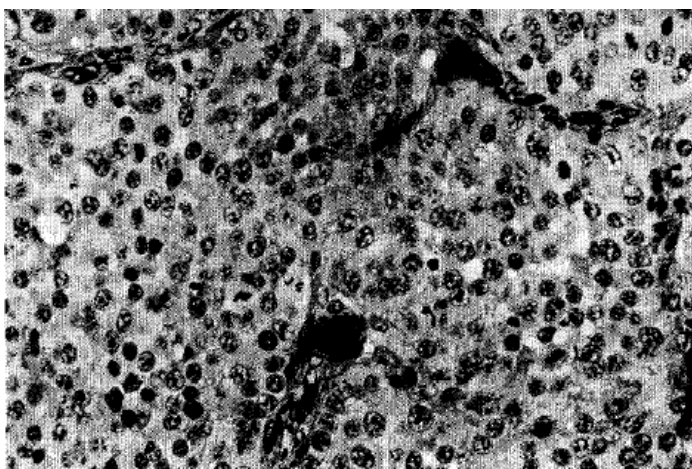


Fig. 7.: Een 418X vergroting van een (hematoxyline en eosine kleuring) coupe van een maligne granulosa cel tumor. Waarop duidelijk ronde en polyhedrale cellen met anisokaryose te zien zijn. Verder zijn ook grote nucleoli, anisocytose en verschillende mitotische figuren te zien (uit Bosu, 1977).

De metastasen bestaan uit gelijkaardige cellen als deze ter hoogte van de primaire tumor. Ze hebben meestal wel een lagere celdensiteit en een hoger volume aan fibrillaire, grijsblauwe grondsubstantie. De nodules zijn gelobuleerd, niet omkapseld en spreidend (Zachary en Haliburton, 1983).

#### **4. CONCLUSIE**

Er zijn sterke overeenkomsten tussen de klinische verschijnselen die werden aangetroffen bij het dier uit de casus en de kenmerken van granulosa-celtumoren die beschreven zijn in de literatuur. Zowel de gedragsafwijkingen (voortdurend bronstgedrag), de macroscopische kenmerken (cysten gevuld met roodbruin vocht) als de microscopische kenmerken (follikelachtige structuren gevormd door polygonale cellen met een eosinofiel cytoplasma en duidelijke nucleolus) zijn veel voorkomende karakteristieken van een granulosa-celtumor. Men kan dus concluderen dat de diagnose die werd gesteld correct was. Bij dit dier werd gekozen om geen behandeling in te stellen en ineens over te gaan tot het afvoeren van de koe. Uit de literatuur blijkt echter dat ovariectomie in deze gevallen meestal een goed resultaat heeft, met een volledig herstel van de vruchtbaarheid en dracht tot gevolg.

## 5. LITERATUURLIJST

1. Bleul U., Hostenstein K., Kähn W. (2005). Laparoscopic ovariectomy in standing cows. *Animal reproduction science* 90(3-4), 183-200.
2. Bosu W.T.K. (1977). Granulosa cell tumor in a cow: clinical, hormonal, and histopathological observations. *Theriogenology* 8(2-3), 119-128.
3. Douthwaite R., Dobson H. (2000). Comparison of different methods of diagnosis of cystic ovarian disease in cattle and an assessment of its treatment with a progesterone-releasing intravaginal device. *The Veterinary Record* 147, 355-359.
4. Drost M., Savio J.D., Barros C.M., Badinga L., Thatcher W.W. (1992). Ovariectomy by colpotomy in cows. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 200(3), 337-339.
5. Erb H.N., White M.E. (1981). Incidence rates of cystic follicles in Holstein cows according to 15-day and 30-day intervals. *Cornell Veterinary Journal* 71(3), 326-331.
6. Garverick H.A. (1997). Ovarian follicular cysts in dairy cows. *Journal of Dairy Science* 80(4), 995-1004.
7. Hostetler D.E., Sprecher D.J., Yamini B., Ames N.K. (1997). Diagnosis and management of a malignant granulosa cell tumor in a Holstein nulligravida: a case study. *Theriogenology* 48(1), 11-17.
8. Ito T., Fujita N. (1978). Pathology on tumors of ovary in cattle. *Japanese Journal of Veterinary Science* 40(2), 121-129.
9. Jorritsma R., Antoni A.F.G., Stockhofe N., Kruij T.A.M. (2002) Case study van een granulose-thecaceltumor bij het rund. *Tijdschrift voor Diergeneeskunde* 127(9), 286-288.
10. Kanagawa H., Kawata K., Nakao N., Sung W-K. (1964). A case of granulosa cell tumor of the ovary in a newborn calf. *Japanese Journal of Veterinary Research* 12(1), 7-13.
11. Leder R.R., Lane V.M., Barrett D.P. (1988). Ovariectomy as treatment for granulosa cell tumor in a heifer. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 192(9), 1299-1300.
12. MacLachlan N.J. (1987). Ovarian disorders in domestic animals. *Environmental Health Perspectives* 73, 27-33.
13. Masseur I., Fecteau G., Desrochers A., Francoz D., Lanthier I., Vaillancourt D. (2004). Hemoperitoneum caused by the rupture of a granulosa cell tumor in a Holstein heifer. *Canadian Veterinary Journal* 45(6), 504-506
14. McIntosh R.A. (1942). Ovariectomy in the cow. *Canadian Journal of Comparative Medicine* 6(7), 189-190.
15. Meganck V., Govaere J., Vanholder T., Vercauteren G., Chiers K., de Kruif A., Opsomer G. Two atypical cases of granulosa cell tumours in Belgian Blue Heifers – case report.
16. Nielsen S.W., Misdorp W., McEntee K. (1976). Tumours of the ovary. *Bulletin of the World Health Organization* 53(2-3), 203-215.
17. Norris H.J., Taylor H.B., Garner F.M. (1969). Comparative pathology of ovarian neoplasms II. Gonadal stromal tumors of Bovine species. *Veterinary Pathology* 6(1), 45-58.

18. Pérez-Martínez C., Durán-Navarrete A.J., García-Fernández R.A., Espinosa-Alvarez J., Escudero-Diez A., García-Iglesias M.J. (2004). Biological characterization of ovarian granulose cell tumours of slaughtered cattle: assessment of cell proliferation and oestrogen receptors. *Journal of Comparative Pathology* 130(2-3), 117-123.
19. Plourde V., Martineau R., Harvey D. (1984). Surgical removal of a granulose cell tumor from a heifer. *Canadian Veterinary Journal* 25(1), 12-13
20. Sartin E.A., Herrera G.A., Whitley E.M., Riddell M.G., Wolfe D.F. (1996). Malignant ovarian tumors in two heifers. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation* 8(2), 265-267.
21. Smith B.P. (2009). *Large Animal Internal Medicine* 4<sup>th</sup> Edition. p. 199-200
22. Williams G.L. en Forrest D.W. (1989). A note on fertility of cyclic beef females following acute unilateral ovariectomy. *Animal Reproduction science* 18(1-3), 155-160.
23. Youngquist R.S., Treifall W.R. (2006). Current therapy in Large Animal Theriogenology. 379-383.
24. Zachary J.F., Haliburton J.C. (1983). Malignant granulose cell tumor in an Angus cow. *Veterinary pathology* 20(4), 506-509.



## **DANKWOORD**

Het schrijven van deze casusbespreking zou niet mogelijk geweest zijn zonder de hulp van enkele mensen die ik bij deze graag zou willen bedanken. Allereerst mijn promotor Iris Kolkman voor het aanbrengen van dit onderwerp en haar advies bij het schrijven. Vanessa Meganck voor haar hulp bij het opzoeken naar literatuur rond dit onderwerp en het ter beschikking stellen van foto's van deze casus. Ook zou ik graag Peter Bauwens bedanken voor het ter beschikking stellen van het geslachtsstelsel van dit dier voor onderzoek en het verschaffen van de nodige achtergrondinformatie van deze koe.

Uiteraard wil ik ook graag mijn vader bedanken, zonder wiens financiële steun het voor mij niet mogelijk zou zijn geweest voor mij om deze studie tot een goed einde te brengen.

UNIVERSITEIT GENT  
FACULTEIT DIERGENEESKUNDE  
Academiejaar 2010-2011

DRIE GEVALLEN VAN SLOKDARMATONIE BIJ RUNDEREN

Door  
Isabelle CASSAN

Promotor: Dr. B. Pardon  
Copromotor: Prof. Dr. P. Deprez

Casusbespreking in het kader  
van de Masterproef

*De auteur en de promotoren geven de toelating deze studie als geheel voor consultatie beschikbaar te stellen voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting de bron uitdrukkelijk te vermelden bij het aanhalen van gegevens uit deze studie.*

*Het auteursrecht betreffende de gegevens vermeld in deze studie berust bij de promotoren. Het auteursrecht beperkt zich tot de wijze waarop de auteur de problematiek van het onderwerp heeft benaderd en neergeschreven. De auteur respecteert daarbij het oorspronkelijke auteursrecht van de individueel geciteerde studies en eventueel bijhorende documentatie, zoals tabellen en figuren. De auteur en de promotoren zijn niet verantwoordelijk voor de behandelingen en eventuele doseringen die in deze studie geciteerd en beschreven zijn.*

## **Inhoudsopgave**

SAMENVATTING .....	1
ABSTRACT.....	1
1. INLEIDING.....	2
2. CASUSSEN.....	3
2.1. Casus 1.....	3
2.1.1. Anamnese .....	3
2.1.2. Onderzoek.....	3
2.1.3. Verder verloop .....	4
2.1.4. Differentiaal Diagnose .....	4
2.2. Casus 2.....	5
2.2.1. Anamnese .....	5
2.2.2. Onderzoek.....	5
2.2.3. Verder verloop .....	6
2.2.4. Differentiaal diagnose.....	6
2.3. Casus 3.....	6
2.3.1. Anamnese .....	6
2.3.2. Onderzoek.....	6
2.3.3. Post mortem onderzoek .....	7
2.3.4. Differentiaal diagnose.....	8
3. DISCUSSIE .....	8
4. CONCLUSIE.....	14
5. LITERATUURLIJST.....	14

## **SAMENVATTING**

In deze scriptie worden drie gevallen beschreven van slokdarmatonie die tijdens dezelfde week in januari 2011 werden aangeboden op de dienst Inwendige Ziekten van de Faculteit Diergeneeskunde te Gent. Het betreft een hoogdrachtige 3 jaar oude Holstein Friesian (HF) koe, een 6 jaar oud Belgisch Wit Blauw rund en een 7,5 maand drachtige, 8,5 jaar oude HF koe. De dieren vertoonden bij binnenkomst in meer of mindere mate symptomen van regurgitatie met overmatige speekselvloed en dilatatie van de slokdarm op endoscopisch onderzoek. De algemene toestand van het 3 jaar oude rund was zo slecht dat tot euthanasie overgegaan werd. De 8,5 jaar oude HF koe en het BWB rund werden conservatief behandeld (vloeistoftherapie, antibiotica en vitamine B<sub>1</sub>). Hoewel het HF dier na enkele dagen uitval van andere kopzenuwen vertoonde, herstelden beide dieren volledig over een periode van een tiental dagen. Bij de eerste twee dieren kon geen zekerheidsdiagnose gesteld worden. Op basis van de symptomen werd bij het 8,5 jaar oude rund de waarschijnlijkheidsdiagnose van Listeriose gesteld. Bij het derde dier werden op histologisch onderzoek pathognomonische tekenen van een *Listeria* encefalitis teruggevonden. In de discussie worden de verschillende differentiaal diagnoses voor slokdarmatonie bij het rund besproken in het licht van deze drie casussen. Verder wordt in de discussie dieper ingegaan op de verschillende aspecten van een *Listeria monocytogenes* encefalitis, aangezien dit de enige oorzaak van slokdarmatonie is die bij deze runderen met zekerheid aangetoond kon worden. Uit deze casusbespreking kan men besluiten dat het vinden van de oorzaak van slokdarmatonie bij runderen bij levende dieren meestal niet mogelijk is. Het toepassen van een ondersteunende behandeling bestaande uit breed spectrum antibiotica, vloeistoftherapie en vitamine B<sub>1</sub> leidt meestal wel tot het volledig herstel van de dieren, op voorwaarde dat de algemene toestand van het dier nog niet te slecht is.

Keywords: cattle – esophageal atony – Listeriosis – regurgitation

## **ABSTRACT**

In this case report we discuss three cases of esophageal atony that were presented at the Internal Medicine department of the Faculty of Veterinary Science in Ghent in January 2011. It concerns a 3 year old Holstein Friesian (HF) cow, a 6 year old Belgian Blue cow and a 7,5 month pregnant, 8,5 year old HF cow. At the moment of presentation these animals all showed symptoms of regurgitation with hypersalivation and dilatation of the esophagus on endoscopy. The general condition of the 3 year old cow was so severely affected that she was euthanized. The two other animals were treated conservatively (fluid therapy, antibiotics and vitamin B<sub>1</sub>). Even though the HF cow showed failure of the cranial nerves after a couple of days, both animals recovered fully after ten days. No certain diagnosis could be made for the first two animals. Based on the symptoms of the 8,5 year old HF cow the probable diagnosis of Listeriosis was made. On histologic examination pathognomonic signs of a *Listeria* encephalitis were found in the third animal. In the discussion the different differential diagnosis of esophageal atony are discussed in light of the three cases. Also in the discussion the different aspects of *Listeria monocytogenes* encephalitis are discussed, seen that this was the only cause of esophageal atony that was proven in these three cases. We can conclude from this case report that finding the cause of esophageal atony in cattle is often not possible in living animals. Applying a conservative therapy, consisting of broad spectrum antibiotics, fluid therapy and vitamin B<sub>1</sub> generally results in full recovery of the animals (if the general condition of the animal is not to severely affected).

## 1. INLEIDING

In de praktijk wordt een dierenarts nu en dan geconfronteerd met regurgitatie bij rundvee. Regurgitatie is het passief opbrengen van speeksel en maaginhoud. Dit dient gedifferentieerd te worden van dysphagie (moeilijk of niet in staat zijn te slikken) en het actief opbrengen van de maaginhoud (braken). Vanuit praktisch oogpunt kan men de oorzaken van regurgitatie indelen naargelang de lokalisatie in de slokdarm (Smith, 2009):

- \* de oorzaak is gelegen in het lumen van de slokdarm, bv. een obstructie door een voedselbrok
- \* de oorzaak bevindt zich in de wand van de slokdarm, bv. een parese/paralyse van de slokdarm
- \* de oorzaak ligt in de omgeving van de slokdarm, waarbij men dient te denken aan ruimte innemende processen zoals tumoren of abcessen in de halsregio

De meest voorkomende oorzaak van regurgitatie bij runderen is een slokdarmobstructie door een voedselbrok. Een obstructie kan gemakkelijk bevestigd of uitgesloten worden door sondage of endoscopie. Wanneer op endoscopie echter geen duidelijke oorzaak (zoals een obstructie of occlusie) van regurgitatie te vinden is, is het stellen van de diagnose bij het levende dier vaak zeer moeilijk tot onmogelijk. In deze scriptie worden drie gevallen van regurgitatie door slokdarmparese/paralyse besproken. Deze drie dieren werden in dezelfde week in januari 2011 binnengebracht op de dienst Inwendige Ziekten van de Faculteit Diergeneeskunde te Gent met gelijkaardige symptomen van overmatige speekselvloeï en een beeld van slokdarmatonie bij endoscopie. Het ging over drie dieren (twee Holstein Friesian koeien en een Belgisch Wit Blauwe rund) van een verschillende leeftijd (3, 6 en 8,5 jaar oud) van drie verschillende bedrijven.

Differentiaal diagnostisch dient men bij slokdarmatonie bij het rund te denken aan:

- \* uitval van de negende en/of tiende kopzenuw door encefalitis (*Listeria monocytogenes* (Low en Donachie, 1997; Pohl et al., 2006; Schweizer et al., 2006), *Histophilus somnus* (Loeb, 2004) of Boviene Herpes Virus 5 (Rissi et al., 2008)) of als deel van een septicemisch proces (zoals bij *Arcanobacterium pyogenes*, *Streptococci* sp., *Stafylococci* sp. of *Fusobacterium necrophorum* (Loeb, 2004)).
- \* aantasting van de dwarsgestreepte spieren van de slokdarm door blauwtong (Kasari T.R., 1984; Goto et al., 2004; Pardon et al., 2010)
- \* verlamming van de slokdarm door binding van botulisme toxine (Jean et al., 1995; Bruckstein en Tromp, 2001; Yeruham et al., 2003; Braun et al., 2005)

Vaak is het bij het levend dier niet mogelijk om een oorzaak voor de slokdarmatonie aan te tonen, dergelijke gevallen worden dan geklasseerd als idiopathische slokdarmatonie (Smith, 2009).

Na het bespreken van de casussen wordt in de discussie dieper ingegaan op de differentiaal diagnose, de diagnostische mogelijkheden en de behandeling van dieren met slokdarmatonie.

## 2. CASUSSEN

Hieronder worden drie gevallen van slokdarmatonie besproken; hierbij wordt kort de anamnese, het klinisch onderzoek en het verder verloop na het aanbieden in de kliniek besproken. Ook wordt steeds per geval kort de mogelijke differentiaal diagnose weergegeven. In de discussie wordt dieper op de differentiaal diagnose ingegaan.

### 2.1. Casus 1

#### 2.1.1. Anamnese

Dit geval betreft een 8,5 jaar oude Holstein Friesian koe die 7,5 maand drachtig was. Dit dier werd binnengebracht op de faculteit op 24/01/2011 met de klacht van de veehouder dat ze sinds de vorige avond niet meer wou eten en dat haar melkproductie duidelijk gedaald was (van 20l naar 10l). De volgende ochtend was deze nog verder gedaald naar 5l en hoestte het dier herhaaldelijk, waarbij water en speeksel werden opgebracht. Deze koe was een attentiekoe en werd een week geleden nog behandeld met penethamaathydrojodide (Mammyzine®, Boehringer Ingelheim). Eerder die week was er een ander dier op het bedrijf dat dezelfde symptomen vertoonde. Dit dier werd op 23/01 geëuthanaseerd. De bedrijfsdierenarts stuurde dit dier door met het vermoeden van een slokdarmparalyse. Het rantsoen van de dieren op dit bedrijf bestaat uit 20 kg bieten, soja en maaskuil.



Foto 1 & 2: Hypersalivatie bij de 8,5 jaar oude HF koe.

#### 2.1.2. Onderzoek

De algemene indruk van dit dier was niet afwijkend: het dier was alert, in goede conditie en had een normale houding. Bij onderzoek van het circulatiestelsel werd een verhoogde pols aangetroffen (100 slagen/min), de halsvene zette goed op en liep goed leeg. Ter hoogte van het ademhalingsstelsel werden bij klinisch onderzoek geen afwijkingen waargenomen (25 /min en costo-abdominaal). Verder werd wel een licht verhoogde temperatuur gemeten (39,2°C), de lymfeknopen waren niet opgezet, de huidturgor was normaal en de mucosae waren roze. De mondholte vertoonde geen afwijkingen en ook op rectaal onderzoek waren in het abdomen geen abnormaliteiten te voelen. Er werd wel vrij droge mest met lange vezels aangetroffen in het rectum. Bij auscultatie en percussie werden aan de linkerkzijde geen pensbewegingen en aan de rechterzijde geen borborygmen gehoord. Er waren geen ping- of klotsgeluiden te horen.

Echografie van het hart vertoonde geen afwijkingen. Bij het scannen van de longen waren maar weinig komeetstralen te zien. Op echografie van de buikholte werden ook geen afwijkingen gezien.

Bloedonderzoek toonde een licht verhoogde hematocriet (36% (25-35%)) en een duidelijk verhoging van de witte bloedcellen ( $11,2 \times 10^9$  cellen/l ( $6,0 - 9,0 \times 10^9$ )), er werd geen onderscheid gemaakt tussen lymfocyten en neutrofielen aan. Verder werden geen afwijkingen aangetroffen.

Sondage was vlot mogelijk. Bij endoscopie werd veel slijm, speeksel en pensinhoud aangetroffen in de farynx, slokdarm en aan de ingang van de trachea. Het laatste derde van de slokdarm was gedilateerd, de wand was atonisch en er waren geen contractiegolven te zien. Aan de ingang van de trachea waren 2 necrotische plekje's gezien.

### 2.1.3. Verder verloop

Het dier werd de eerste dag behandeld met flunixin meglumine (Emdofluxin®, Emdoka), kreeg een week lang twee keer per dag isotone vloeistof opgegoten (cfr foto 3) en werd gedurende vier dagen behandeld met oxytetracyclinehydrochloride (Duphacycline®, Pfizer). De ganse hospitalisatie periode werd het dier ook oraal gesupplementeerd met vitamine B<sub>1</sub>. Na drie à vier dagen werd er duidelijk vooruitgang gezien; het dier speekselde minder en slaagde er opnieuw in om zelfstandig te eten en te herkauwen. Elf dagen na opname mocht het dier de kliniek opnieuw verlaten.



Foto 3: Opgieten van isotone vloeistof.

### 2.1.4. Differentiaal Diagnose

Op basis van het algemeen klinisch en endoscopisch onderzoek konden oorzaken van regurgitatie gelegen in het lumen of in de omgeving van de slokdarm uitgesloten worden. Net als dilatatie van de slokdarm secundair aan chronische gedeeltelijk obstructie, door mucosale ulceratie, stricturen of diverticula. In de differentiaal diagnose dient men bij dit dier dus enkel rekening te houden met oorzaken gelegen in de wand van de slokdarm die slokdarmatonie tot gevolg hebben. *Listeria monocytogenes* encefalitis behoort steeds tot de differentiaal diagnose in geval van uitval van de kopzenuwen bij het rund. Meestal echter wordt bij een dergelijke infectie ook uitval van andere kopzenuwen waargenomen. De licht verhoogde temperatuur waargenomen bij dit dier kan gelinkt worden aan een *Listeria* infectie (Low en Donachie, 1997; Pohl et al., 2006; Schweizer et al., 2006). Ook andere bacteriën kunnen een lokale encefalitis veroorzaken ter hoogte van de hersenstam, met uitval van één/meerdere kopzenuwen tot gevolg (Loeb, 2004). Door Pardon et al. (2010) werd bij



meerdere dieren met een blauwtonginfectie slokdarmparese als enige symptoom waargenomen. In de meeste gevallen zal men echter ook de typische mucosale letsels aantreffen, bovendien komt blauwtong momenteel in België niet meer voor. Ook in geval van een boviene herpes virus type 5 infectie (Rissi et al., 2008), een intoxicatie met het botulisme type B toxine (Jean et al., 1995; Bruckstein en Tromp, 2001; Yeruham et al., 2003; Braun et al., 2005) of polioencefalomalacie ten gevolge van een thiamine deficiëntie (Hamlen et al., 1993) kunnen symptomen van slokdarmatonie waargenomen worden. Bij dergelijke aandoeningen zijn echter meestal ook andere neurologische symptomen aanwezig. Een laatste mogelijkheid waarmee men rekening dient gehouden te worden is een idiopathische slokdarmatonie, waar er geen oorzaak voor de parese te vinden is. Bij het dier uit deze casus ontbraken symptomen van een specifieke aandoening, daarom werd de waarschijnlijkheidsdiagnose van idiopathische slokdarmatonie gesteld.

## 2.2. Casus 2

### 2.2.1. Anamnese

Het gaat hier over een bijna 6 jaar oude Belgisch Wit Blauwe koe die op 26/01/2011 werd aangeboden op de kliniek met klachten van niet meer willen/kunnen slikken. Het dier stond, vooral aan de voorhand, te trillen. Deze symptomen waren al drie dagen bezig. Het dier werd thuis al door de dierenarts behandeld met dexamethasone (Rapidexon®, Eurovet), sulfonamide-trimethoprim, butafosfan en vitamine B12 (Catosal®, Bayer) en multivitaminen. Het dier had op een weide gestaan met ernaast schapen, maar stond sinds november op stal. De eigenaar heeft tien dieren die allen gevaccineerd zijn tegen IBR en in april 2010 voor de laatste keer gevaccineerd werden tegen Blauwtong.

### 2.2.2. Onderzoek

Het dier is alert, heeft een goede conditie en een normale houding. Het staat wel te trillen, speekselt sterk en regurgiteert, maar kan nog wel slikken. De te testen kopzenuwen functioneerden normaal, maar het dier vertoonde een wankel gang (ataxie). Verder onderzoek was hoofdzakelijk normaal: temperatuur (38,9°C), ademhaling (52/min, costo-abdominaal), pols (52/min), geen opgezette lymfeknopen, roze mucosae, normale huidturgor en de halsvene zet goed op en loopt goed leeg. Bij auscultatie en percussie van de buik werden geen pensbewegingen of borborygmen gehoord, maar ook geen ping- of klotsgeluiden. Op rectaal onderzoek werd een harde, ingevallen pens gevoeld en de mest in het rectum was vrij droog. Verder werden geen afwijkingen gevoeld. Ook echografie van borst- en buikholte brachten geen afwijkingen aan het licht.

Uit bloedonderzoek bleek dat het dier licht gedehydrateerd was (hematocriet: 40% (25-35%)), dat het natrium gehalte laag was (128 mmol/l (132-152)) en dat er een ernstige metabole acidose bestond (BE: -14 mEq/l (-5 tot +5)). Dit was hoogstwaarschijnlijk te wijten aan het drie dagen lange verlies van bicarbonaat, natrium en vocht door de overvloedige speekselvloeit.

Gezien het verhaal van slikproblemen werd een endoscopie uitgevoerd. Het linker arythenoid abduceerde onvoldoende en er was geen beleg te zien op de stembanden. De slokdarm was

gedilateerd over de volledige lengte, had een atonische wand en er konden geen contractiegolven gezien worden. Er was speeksel, slijm en pensinhoud aanwezig in het lumen.

### **2.2.3. Verder verloop**

De metabole acidose werd gecorrigeerd door een bicarbonaat infuus (40 g HCO<sub>3</sub> in 1 l NaCl 0,9 %). Daarnaast kreeg het dier de eerste vijf dagen van hospitalisatie ook een infuus met tetanosoplossing en glucose (1l 30% glucose in 10 l tetanosoplossing). Verdere behandeling bestond uit gedurende zes dagen oxytetracycline IV (Engemycine®, Intervet), het twee maal daags opgieten van 20 l water en supplementatie met vitamine B<sub>1</sub> (aanvankelijk intraveneus, later per oraal). Enkele dagen na hospitalisatie vertoonde het dier vrij typische symptomen van uitval van de facialis zenuw (ptosis, afhankelijk oor en lip aan de linker kant), waarna de waarschijnlijkheidsdiagnose van Listeriosis werd gesteld. Dit dier boekte na een viertal dagen duidelijke klinische vooruitgang en werd 10 dagen na opname ontslagen uit de kliniek.

### **2.2.4. Differentiaal diagnose**

Net als bij het dier uit casus 1 konden ook bij dit dier, gebaseerd op basis algemeen klinisch en endoscopisch onderzoek, oorzaken van regurgitatie gelegen in het lumen of de omgeving van de slokdarm en een slokdarmdilatatatie secundair aan chronische obstructie, door een strictuur of een divertikel uitgesloten worden. *Listeria monocytogenes* als oorzaak van de slokdarmatonie is bij dit dier de belangrijkste differentiaal diagnose, vooral omdat na enkele dagen ook de typische uitval van de andere kopzenuwen werd waargenomen (Low en Donachie, 1997; Pohl et al., 2006; Schweizer et al., 2006). Lokale bacteriële encefalitis ten gevolge van andere kiemen kunnen eveneens de uitval van één of meerdere kopzenuwen veroorzaken (Loeb, 2004). Minder waarschijnlijke differentiaal diagnoses bij dit dier zijn: een BHV5 infectie of polioencefalomalacie. Bij dergelijke aandoeningen kan slokdarmatonie optreden, maar daarnaast worden meestal ook andere symptomen waargenomen. Botulisme en BTV kunnen, omwille van het optreden van bijkomende uitvalsymptomen, in dit geval uitgesloten worden.

## **2.3. Casus 3**

### **2.3.1. Anamnese**

Een 3 jaar oude, hoogdrachtige (8,5 maand) HF koe werd op 26/01/2011 aangeboden op de kliniek. De klacht luidde dat het dier gedurende twee dagen haar eetbak onder kwijlde en niet meer at of dronk. De bedrijfsdierenarts had het dier al drie of vier keer zonder effect behandeld. Aangezien het dier nu ook niet meer recht kon, werd het ter nader onderzoek aangeboden. In de afgelopen maand hadden twee dieren op dit bedrijf, halfweg dracht, geaborteerd. Er werden geen dieren aangekocht.

### **2.3.2. Onderzoek**

Bij aankomst op de kliniek lag het dier in laterale decubitus op de van. Het dier was mager, had een te lage temperatuur (36,2°C), een hoge pols (120/min) en een normale ademhaling (40/min). De

mucosae waren sterk gestuwd. Het dier was gedehydrateerd, wat voornamelijk duidelijk was ter hoogte van het linkeroog. Alle kopreflexen en perifere reflexen waren normaal. Bij tractie op de tong werd deze nog normaal teruggetrokken. Uit bloedonderzoek bleek dat het dier te kampen had met een sterke metabole acidose (-14,8 meq/l (-5 tot +5)), zware dehydratatie (hematocriet 46 % (25-35)) en hyperkaliemie (6,1 mmol/l (3-4)), de andere bloedwaarden waren normaal. Op endoscopie werd slijm en speeksel gezien in de trachea, de slokdarm stond open voornamelijk ter hoogte van het distale deel. Gezien de slechte algemene toestand werd besloten om het dier te euthanaseren.

### **2.3.3. Post mortem onderzoek**

Bij post mortem onderzoek was de slechte voedingstoestand en de dehydratatie, die al bij ante mortem onderzoek werden opgemerkt, duidelijk te zien. De pens (pH 6,5) was weinig gevuld met ingedroogd ruwvoeder (wat niet abnormaal is, gezien het dier al meerdere dagen niet gegeten had). De lebmaag (pH 6,5) bevatte vloeibare inhoud en de lebmaagmucosa was gestuwd. De darmen waren segmenteel gestuwd met multifocaal een vloeibare inhoud. Ter hoogte van het hart waren multifocale epicardiale puntbloedingen ter hoogte van de coronairgroeven te zien. De ventrale delen van de linker cardiale longkwab waren gestuwd en bevatten pneumoniehaarden, terwijl in de rechter cardiale kwab enkele gestuwde lobuli werden teruggevonden. Diffuus subpleuraal en multifocaal werd er interstitieel emfyseem teruggevonden. Daarnaast werd een licht gezwollen en relatief bleke lever teruggevonden, wat wijst op een beginnende leververvetting. Deze vervetting was ook opgetreden in de nieren die relatief bleek waren. Het dier was hoogdrachtig (kruin-stuit lengte van 95 cm), van een vrouwelijke foetus. Uit deze bevindingen werden de volgende diagnoses opgesteld: dehydratatie, pensimpactie, katarrhale bronchopneumonie met compensatoir emfyseem en een beginnende hepatische lipidose. Gezien deze bevindingen niet duidelijk één mogelijke etiologie aanwezen, werd histologisch onderzoek gedaan. Naast de gebruikelijke stalen van elk weefsel werden ook verschillende kopzenuwen en het proximale, middelste en distale deel van de slokdarm onderzocht. Hierbij werden duidelijke letsels terug gevonden ter hoogte van de hersenen: multifocale, dense perivasculaire cuffing van voornamelijk lymfocyten en histiocyten. Ter hoogte van de neuropil werden multifocale 'gliale nodules' en neutrofielen infiltratie teruggevonden. De letsels waren het meest uitgesproken ter hoogte van de hersenstam. Bij Gram kleuring konden er geen intracellulaire bacteriën teruggevonden worden. De histologie van de kopzenuwen was normaal.

Verder werden ook lesies gezien in de muscularis van het distale deel van de slokdarm, in de longen, de milt en de pens. De myocyten vertoonden een multifocale polyfasische spierdegeneratie met verspreide zwelling en hypereosinofielie met verlies van de dwarse streping. Op enkele plaatsen trad ook fragmentatie van de cellen op. Sporadisch was er wel regeneratie te zien met verminderde cellulaire diameter en toegenomen cytoplasmatische basofilie, nucleaire proliferatie en centralisatie. In de longen waren de bronchen, de bronchiolen en vele alveolaire lumina opgevuld met gedegenerende neutrofielen en op enkele plaatsen kwam er ook een beperkte hoeveelheid intra-alveolair fibrine voor. In de rode pulpa van de milt was er een sterke toename van met hemosiderine beladen macrofagen te zien. Ter hoogte van de pens was een diffuse epitheliale hyperpigmentatie te zien met multifocaal een milde infiltratie van lymfocyten in de propria van de papillen.

#### 2.3.4. Differentiaal diagnose

Op basis van de klinische symptomen en het macroscopische postmortem onderzoek kon geen zekerheidsdiagnose gesteld worden. Bij histologisch onderzoek kon het aantreffen van perivasculaire cuffing bestaand uit voornamelijk lymfocyten en histiocyten ter hoogte van de hersenstam als pathognomonisch voor encefalitis ten gevolge van *Listeria monocytogenes* beschouwd worden. De letsels ter hoogte van de longen kunnen verklaard worden door het optreden van aspiratiepneumonie, wat vaak gezien wordt in associatie met dysfagie of regurgitatie. Wat de betekenis is van de degeneratie van het dwarsgestreept spierweefsel ter hoogte van het distale derde van de slokdarm is niet duidelijk.

### 3. DISCUSSIE

Regurgitatie met overmatige speekselvloeï bij runderen wordt veroorzaakt door afwijkende werking van de normale slokdarmcontracties. De oorzaak hiervan kan gelegen zijn in het lumen van de slokdarm, ter hoogte van de wand van de slokdarm of in de omgeving van de slokdarm. **Slokdarmobstructie** door een vreemd voorwerp zoals een trichobezoar of een voedselbrok is hierbij de belangrijkste differentiaal diagnose. Dit geeft meestal acute symptomen van tympanie, moeilijkheden bij het slikken en overmatige speekselvloeï. Bij uitwendig klinisch onderzoek kan de obstructie vaak gezien of gevoeld worden ter hoogte van de jugularisgroeve (Patel en Brace, 1995). Bij de dieren uit de casus was geen sprake van een acuut optreden van symptomen, werd geen tympanie waargenomen en werden bij uitwendig onderzoek geen zwellingen gezien of gevoeld. Deze waarnemingen sluiten ook een andere mogelijkheid van obstructie uit, met name het afsluiten van de slokdarm door druk van buitenaf. Het gaat dat meestal om een abces of tumor in de omgeving van de slokdarm (bv. een thymoma). Ook een tumor uitgaande van de slokdarmmucosa kan zodanig groot worden dat het lumen grotendeels/volledig afgesloten wordt. Het gaat dan meestal over squameuze cel tumoren ten gevolge van de opname van adelaarsvaren. Klinische symptomen die gepaard gaan met dit type van tumor zijn: een slechte conditie van de dieren, dysfagie, tympanie, speekselen en regurgitatie (Lucena R.B. et al., 2011). Deze oorzaken van hypersalivatie en regurgitatie konden alle gemakkelijk uitgesloten worden na het endoscopisch onderzoek dat uitgevoerd werd bij alle dieren; hierbij werden geen obstructies of occlusies waargenomen.

Aangezien de oorzaken van regurgitatie gelegen in het lumen of in de omgeving van de slokdarm uitgesloten konden worden, kan besloten worden dat de oorzaak bij de drie dieren gelegen was in de wand van de slokdarm. Deze oorzaken kunnen we opsplitsen in niet-infectieuze (oesofagitis/verwondingen aan de slokdarmmucosa, secundaire slokdarmdilatatatie of idiopathische slokdarmatonie) en infectieuze oorzaken (botulisme, BHV5, listeriose, Blauwtongvirus (BTV), bacteriële encefalitis, rabiës of systemische infecties zoals mucosal disease (MD) of boosaardige katarrhaal koorts (BKK)).

**Verwondingen van de slokdarm** kunnen aanleiding geven tot moeilijk slikken, regurgitatie en overmatig speekselen, het uitsteken van de tong en het strekken van hoofd en nek. Dergelijke verwondingen komen nogal eens voor door het opeten van scherpe voorwerpen of het niet correct

gebruik van slokdarmsondes of het opschieten van een bolus. Meestal is het moeilijk tot onmogelijk om bij dergelijke verwondingen een sonde op te schuiven tot in de pens, wat wel mogelijk was bij de dieren uit casus 1 en 2. Dergelijke letsels zouden ook duidelijk geweest zijn bij endoscopisch onderzoek. Bij geen van de dieren uit de casussen werden letsels gezien ter hoogte van de slokdarmmucosa. Enkel bij het dier uit casus 1 werden enkele necrotische plekjes aangetroffen ter hoogte van de ingang van de trachea, waarvan het belang niet duidelijk is (Adams en Radostits, 1988; West et al., 1996). Ook oesofagitis ten gevolge van MD, BKK of de opname van caustische stoffen kunnen aanleiding geven tot slokdarmparese en overmatige speekselvloeï. De ulceraties in de slokdarm die hiermee gepaard gaan zouden echter bij endoscopisch onderzoek te zien geweest zijn (Smith, 2009), wat niet het geval was bij de dieren die hier besproken werden.

Als laatste niet-infectieuze oorzaak zou men kunnen denken aan **polioencefalomalacie (PEM)** ten gevolge van een thiamine tekort. Thiamine wordt geproduceerd door de pensflora, dus wanneer deze niet optimaal functioneert, kan er een tekort ontstaan met zenuwstoornissen tot gevolg (Smith, 2009). Bij de dieren uit casus 1 en 2 konden geen pensbewegingen waargenomen worden, de vraag is echter of dit aan de basis ligt van het probleem (door onvoldoende thiamine productie) of eerder het gevolg is van de eigenlijke aandoening. PEM wordt over het algemeen geassocieerd met symptomen van blindheid, depressie en incoördinatie, maar er werden ook mildere gevallen beschreven waarbij enkel decubitus, dysfagie, ataxie of diarree werd waargenomen (Hamlen et al., 1993). Bij zenuwsymptomen bij herkauwers dient men steeds bedacht te zijn op een thiamine tekort, al lijkt deze diagnose minder waarschijnlijk bij de besproken casussen wegens het ontbreken van andere, meer karakteristieke symptomen. Aangezien bij de dieren uit de eerste twee casussen deze aandoening niet met zekerheid kon uitgesloten worden, werden ze IV en/of PO gesupplementeerd met thiamine. Bij het dier uit de derde casus kon PEM echter wel met zekerheid uitgesloten worden, wegens het ontbreken van de pathognomonische letsels van PEM (oedeem en laminaire necrose van de cerebrocorticale grijze massa) op histologie (Hamlen et al., 1993). Dit neemt niet weg dat het supplementeren van het dier met thiamine meestal wel positieve effecten heeft. Het voorkomt namelijk dat secundaire polioencefalomalacie ontstaat bij dieren waarvan de thiamine productie gestoord is.

In geval van **botulisme** kan het botulinum toxine door inhibitie van de vrijgave van acetylcholine ter hoogte van de motorische eindplaten aanleiding geven tot paralyse van verschillende spiergroepen afhankelijk van het type toxine dat geproduceerd wordt. Het type C en D toxine geven aanleiding tot paralyse beginnende in de achterhand met paralyse van de achterbenen, verminderde staarttonus, aanwezigheid van droge feces in het rectum en decubitus. Jean et al. (1995) en Braun et al. (2005) vonden echter ook type C en D toxine in de maagdarminhoud van dieren met dysfagie. Het type B toxine geeft in milde gevallen symptomen van indigestie en diarree. Ergere intoxicaties leiden tot dysfagie, hypersalivatie, dehydratatie en in ergere gevallen ook decubitus (Bruckstein en Tromp, 2001; Yeruham et al., 2003). Aantasting van de kopzenuwen door botulisme gaat echter bijna steeds gepaard met een verminderde tongtonus en de onmogelijkheid om de tong terug te trekken (Jean et al., 1995; Braun et al., 2005). De dieren uit casus 1 en 2 vertoonden in min of meerdere mate symptomen van indigestie (geen pensbewegingen of darmgeluiden bij auscultatie en droge mest in het rectum), wat kan verklaard worden door de inwerking van het type B toxine (Bruckstein en Tromp,

2001). De hierboven besproken dieren waren allemaal wel nog in staat om hun tong actief terug te trekken, wat botulisme minder waarschijnlijk maakt. Bij levende dieren kan diagnose gesteld worden door het aantonen van het toxine in de pensinhoud. De pensinhoud werd bij deze casussen echter niet getest op de aanwezigheid van het botulinum toxine (Jean et al., 1995; Bruckstein en Tromp, 2001; Braun et al., 2005). Uitval van andere kopzenuwen zoals bij het dier uit de tweede casus worden niet waargenomen bij botulisme; botulisme kan dus bij dit dier uitgesloten worden. Bij het dier uit de derde casus kon botulisme uitgesloten worden op basis van de histologische letsels. Bij een botulisme intoxicatie ziet men petechiën ter hoogte van de intestinale mucosa, longemfyseem en glomerulonefritis, maar geen lesies ter hoogte van het centraal zenuwstelsel (Yeruham et al., 2003). Botulisme kan dus uitgesloten worden in casus 2 en 3 en is weinig waarschijnlijk in casus 1.

**Bacteriële encefalitis** ter hoogte van de hersenstam ten gevolge van *Histophilus somnus*, *Chlamydia psittaci*, *Arcanobacterium pyogenes*, *Streptococci sp.*, *Stafylococci sp.* of *Fusobacterium necrophorum* kan ook aanleiding geven tot de symptomen die vertoond werden door de dieren uit deze casussen. Deze kiemen kunnen zowel aanleiding geven tot een diffuse aantasting van de ganse hersenstam met uitval van meerdere zenuwkernen als tot een abces dat druk uitoefent op bepaalde zenuwkernen, met beperkte uitvalsymptomen (Loeb, 2004). Dergelijke infectie kan symptomen van regurgitatie veroorzaken wanneer de kernen van de negende en/of tiende kopzenuw aangetast zijn. In de meeste gevallen gaat een dergelijke infectie gepaard met een verhoogde temperatuur en een stijging van witte bloedcellen zoals bij het dier uit de eerste casus (Smith, 2009). Bij de andere twee dieren werd echter geen verhoging van de lichaamstemperatuur waargenomen. De diagnose kan met zekerheid gesteld worden door middel van histologisch onderzoek van het centraal zenuwstelsel. Bij het dier uit de derde casus werden geen abscessen aangetroffen. Bovendien maakt de typische *Listeria* letsels ter hoogte van de hersenstam en de negatieve Gram kleuring deze differentiaaldiagnose weinig waarschijnlijk. Het cultiveren van kiemen uit het cerebrospinaalvocht bij levende dieren kan gebruikt worden om de diagnose te stellen (Scott, 1995; Smith, 2009).

**Listeriose (*Listeria monocytogenes*)** wordt hier apart besproken als bacteriële oorzaak van encefalitis, aangezien dit de enige diagnose is die met zekerheid werd gesteld bij de dieren uit de casussen. Listeriose is steeds één van de belangrijkste differentiaal diagnoses bij uitval van de craniale zenuwen bij rundvee. Het optreden van listeriose is vaak gekoppeld aan de opname van kuil van een slechte kwaliteit (Low en Donachie, 1997). Tijdens normale fermentatie bereikt de kuil een pH van 3,8 tot 4,2 waarbij groei van *Listeria* niet mogelijk is. Gebeurt de fermentatie niet optimaal, dan zal de pH niet zo ver dalen en is groei nog wel mogelijk (Gray en Killinger, 1966). De kiemen kunnen via lesies in de orale/intestinale mucosae opklimmen langs de craniale zenuwen naar de hersenstam met encefalitis tot gevolg. Bij het dier uit de eerste casus was er een geschiedenis van voederen van kuilvoeder, over de kwaliteit hiervan en over het voederen van kuilvoeder bij de andere twee dieren is echter niets geweten.

Afhankelijk van de kernen die zijn aangetast kunnen verschillende symptomen optreden; afwijkende pupil-, ooglid- en dreigreflexen (n. opticus, oculomotorius en abducens), dysfagie, regurgitatie en hypersalivatie (n. glossopharyngeus en/of n. vagus), cirkelgang en scheve kopstand (n. vestibularis), afhankelijk oor, ooglid en lip (n. facialis) of verminderde gevoeligheid ter hoogte van de kop (n.

trigeminus). Ook een verminderde tongtonus (n. hypoglossus) wordt frequent aangetoond bij *Listeria* encefalitis. Bij aantasting van andere delen van het centraal zenuwstelsel kunnen ook tekenen van abnormaal bewustzijn optreden, evenals abnormale proprioceptie, abnormale houding en spinale reflexen (Smith, 2009). Listeriose gaat meestal gepaard met een normale tot licht verhoogde temperatuur (zoals bij het dier uit de eerste casus) en een verminderde eetlust. Het beeld van slokdarmatonie zoals waargenomen op endoscopie bij de dieren uit de casus kan optreden als enige symptoom bij een *Listeria* infectie, al gaat dergelijke infectie meestal gepaard met andere uitvalsymptomen (zoals deze waargenomen bij het dier uit de tweede casus) (Low en Donachie, 1997; Pohl et al., 2006; Schweizer et al., 2006).

Naast encefalitis kan *Listeria* ook aanleiding geven tot septicaemie of abortus in de tweede helft van de dracht. In de anamnese van de derde casus was er sprake van 2 dieren op het bedrijf die gedurende de laatste maanden geaborteerd hadden, ongeveer halfweg dracht, zonder enige andere symptomen bij het moederdier. De oorzaak van deze abortussen was niet gekend, maar mogelijk speelde *Listeria* ook hier een rol. In dat geval zou de foetus autolytisch geweest zijn en zou men ter hoogte van de lever en milt miliaire necrotische foci kunnen zien. Deze foci bestaan uit coagulatie necrose met infiltratie van macrofagen en neutrofielen. Ter hoogte van de placenta kunnen ook necrotische foci voorkomen ter hoogte van de cotyledonen met daartussen een diffuse placentitis (Low en Donachie, 1997). Over de hoedanigheid van de geaborteerde foeti is echter niets geweten. Wat ook vóór een *Listeria* infectie pleit is het moment van het optreden van deze symptomen. *Listeria* infecties worden namelijk meestal gezien tijdens de winter en het vroege voorjaar (bij dieren die opgestald zijn). Waarschijnlijk heeft dit niets te maken met het seizoen zelf, maar met het voederen van slecht gefermenteerde kuil tijdens de stalstand. Op basis van de klinische symptomen kan enkel een waarschijnlijkheidsdiagnose gesteld worden (zoals gebeurde bij het dier uit de tweede casus), zekerheid kan men slechts bekomen bij postmortem onderzoek (Gray en Killinger, 1966). *Listeria* kiemen worden zelden in het cerebrospinaal vocht en nooit in het bloed teruggevonden (Scott, 1995; Hirsbrunner et al., 1997). *Listeria* aantonen in de mest heeft geen diagnostische betekenis, aangezien de kiem ook door gezonde dieren wordt uitgescheiden. *Listeria* zal vermoedelijk enkel aanslaan bij dieren met een (tijdelijk) verminderde immuniteit, zoals bij drachtige dieren (casus 1 en 3). Listeriose kan wel met zekerheid aangetoond worden als de oorzaak van het probleem door het cultiveren van de kiem uit de weefsels, door het aantonen van een specifieke immuun respons of door het aantonen van bepaalde histologische letsels (Low en Donachie, 1997). Macroscopische letsels zijn, net zoals bij het dier in casus 3, meestal niet aanwezig. Occasioneel wordt een verdikking van de medullaire meningen door groenig, gelatineus oedeem gezien en grijze, zachte foci in de medulla zelf (Jubb et al., 1963). Pathognomonische tekenen (op histologie) voor een *Listeria* encefalitis zijn: perivasculaire lymfocyttaire cuffing, microabcessen bestaande uit neutrofielen en macrofagen, focale gliose en eventueel necrosehaarden met infiltratie van neutrofielen en macrofagen ter hoogte van de hersenstam (Marco et al., 1988; Hirsbrunner et al., 1997; Jubb et al., 1963). Het cultiveren van de kiem als diagnostische techniek geeft vaak aanleiding tot vals negatieve resultaten (Low en Donachie, 1997). Zelfs bij dieren met duidelijke histologische letsels kan de kiem niet altijd aangetoond worden met Gram kleuring, in zulke gevallen kan immunohistochemie hulpvol zijn bij de diagnose (Campero et

al., 2002). De diagnose van *Listeria* werd bij het dier uit casus 3 gesteld op basis van de histologische letsels; een duidelijke perivasculaire lymfocyttaire cuffing ter hoogte van de hersenstam en nodules ter hoogte van de neuropil met neutrofielen infiltratie. Met een Gram kleuring konden er echter geen intracellulaire kiemen aangetoond worden. Een cultuur of immunohistochemie werden niet uitgevoerd. Behandeling van *Listeria* encefalitis bestaat uit antibiotica en ondersteunende therapie inclusief vloeistoftherapie (intraveneus of peroraal) en correctie van de zuur-base balans (Schweizer et al., 2006). Qua behandeling is er een breed spectrum aan antibiotica die werkzaam zijn tegen *Listeria*. Deze behandeling dient wel lang genoeg voortgezet te worden (2 tot 3 weken). De behandeling die ingesteld werd bij de dieren uit casus 1 en 2 is dus effectief tegen een dergelijke infectie, maar gezien het gaat om een zeer brede behandeling is het slagen van de therapie geen bevestiging van de diagnose van *Listeria* encefalitis. Falen van de therapie kan optreden door het niet door de bloed-hersen barriere dringen van de antibiotica of door het facultatief intracellulaire karakter van de kiem (Hirsbrunner et al., 1997). Ampicilline en amoxicilline zouden het actiefste zijn (Low en Donachie, 1997). Hirsbrunner et al. (1997) behandelden 13 dieren die gediagnosticeerd werden met *Listeria* encefalitis met penicilline, intraveneuze en perorale vloeistoftherapie en pensvocht. Bij 8 van deze 13 dieren trad volledig herstel. Er wordt meer en meer antibioticumresistentie gezien bij *Listeria* species. Zo vonden Srinivasan et al. (2005) duidelijke resistentie tegen ampicilline (94%), tetracycline (45%), penicilline G (40%) en chloramfenicol (32%). Ook tegen onder andere gentamycine, erythromycine, streptomycine en rifampin werd al resistentie beschreven (Srinivasan et al., 2005).

*Listeria monocytogenes* is een zoönose die aanleiding kan geven tot griepachtige symptomen, gastro-enteritis, abortus en zelfs meningoencefalitis bij de mens. Overdracht gebeurt door direct contact, door inhalatie of door oro-fecaal contact. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij de omgang met dieren verdacht van listeriose (Smith, 2009).

Een **blauwtong** (BTV) infectie kan ook gepaard gaan met symptomen van hypersalivatie ten gevolge van slokdarmatonie en kan eveneens de oorzaak zijn van de abortusgevallen op het bedrijf van de derde casus. Meestal worden er ook andere (meer typische) symptomen van een blauwtonginfectie waargenomen zoals conjunctivitis en lacrimatie, erosies en ulceraties ter hoogte van de orale en nasale mucosae, petechiën ter hoogte van de uier en manken ten gevolge van coronitis (Elbers et al., 2008; Williamson et al., 2008). Pardon et al. (2010) beschreven echter 4 gevallen van slokdarmatonie bij BWB runderen veroorzaakt door BTV, waarbij geen van de andere symptomen werden waargenomen. Hierbij ging het steeds om de aantasting van het meest distale deel van de slokdarm, wat ook opgemerkt werd op endoscopie bij het dieren uit de eerste en de derde casus. Uitval van andere kopzenuwen werd echter nog niet beschreven bij een dergelijk infectie, waardoor het BTV kan geschrapt worden uit de differentiaal diagnose van de tweede casus. Bovendien werd op dat bedrijf de hele veestapel recent gevaccineerd tegen blauwtong. Bij BTV infecties worden er op histologie typische letsels gezien ter hoogte van de slokdarm: hyaliene degeneratie van de gestreepte spiervezels, lymfocyttaire infiltratie en regeneratie van spiervezels (Kasari T.R., 1984; Goto et al., 2004). Dit verschilt duidelijk van de letsels die waargenomen werden bij het dier uit casus 3. Bij de dieren uit casus 1 en 2 zou de diagnose kunnen gesteld worden met behulp van een PCR of ELISA test om de aanwezigheid van het BTV aan te tonen/uit te sluiten (Pardon et al., 2010).



Het **bovine herpesvirus type 5** (BHV5) wordt voornamelijk geassocieerd met zenuwstoornissen bij kalveren, maar kan ook symptomen veroorzaken bij adulte dieren in bepaalde stresstoestanden (zoals dracht). Meestal geeft dit naast tekenen van virale replicatie in de mucosae (oog- en neusvloeï) eerder symptomen van aantasting van de cortex (headpressing, blindheid, depressie en optistothonus). Wanneer de hersenstam betrokken is in het proces kan echter ook slokdarmatonie en hypersalivatie optreden. Bij de dieren uit deze casussen werden enkel deze laatste symptomen aangetroffen, wat een dergelijke infectie minder waarschijnlijk maakt. De post mortem bevindingen bij het dier uit casus 3 waren ook niet in overeenstemming met een BHV5 infectie, waarbij hyperemie van de leptomeningen en histologisch een nonsuppuratieve meningoencefalitis wordt aangetroffen (Rissi et al., 2008).

Ook **Rabiës** is geassocieerd met hypersalivatie, maar daarnaast wordt er ook steeds een duidelijke gedragsverandering waargenomen met eventueel verhoogde vocalisatie en duidelijke agressiviteit (Aytekin en Mamak, 2009). Dergelijke gedragsveranderingen zijn niet aanwezig bij de besproken dieren. De histologische letsels ter hoogte van de hersenen die bij rabiës worden waargenomen zijn: nonsuppuratieve encefalomyelitis met lymfocytair perivasculaire cuffing en focale gliose. Pathognomonisch voor rabiës zijn de inclusies in het cytoplasma, de zogenaamde Negri lichaampjes (Jubb et al., 1963), deze differentiaaldiagnose kan dus geschrapt worden op basis van de histologie van de hersenen bij het dier uit de derde casus. Omwille van het ontbreken van andere symptomen is deze differentiaal diagnose ook weinig belangrijk in de andere twee gevallen.

**Dilatatie van de slokdarm** wordt vaak gezien secundair aan chronische gedeeltelijk obstructie, mucosale ulceratie, stricturen, extra-oesophageale lesies en diverticula. Een persisterende rechter aorta boog kan ook aanleiding geven tot een obstructie van de slokdarm met een dilatatie proximaal hiervan (Smith, 2009). Aangezien dit een congenitale afwijking is en deze al symptomen zou geven op jongere leeftijd, kan dit al voor het uitvoeren van de endoscopie uitgesloten worden. Idiopathische mega-oesophagus is een zeldzame aandoening bij runderen waarbij de slokdarm abnormaal groot is en open staat zonder aanwijsbare oorzaak. Een mega-oesophagus kan ook ontstaan in associatie met trauma aan de farynx en resulterende ontsteking van de N. vagus of met een hiatale hernia (Smith, 2009). Dergelijke dilataties uiten zich klinisch door dysfagie, hypersalivatie, gewichtsverlies en anorexia. Bij endoscopie wordt een abnormaal beeld van een niet contractiele slokdarm waargenomen en de eventuele oorzaak daarvan (Kasari T.R., 1984). Bij gevallen waar geen oorzaak voor de slokdarmatonie gevonden wordt, spreekt men van idiopathische slokdarmatonie (Smith, 2009). Een duidelijke consensus tussen de drie besproken gevallen was de afwezigheid van slokdarmcontracties en dilatatie van de slokdarm. Bij het dier uit de eerste casus kon geen oorzaak aangetoond worden voor het optreden van de slokdarmatonie, daarom werd dit geval geklasseerd als idiopathische slokdarmatonie gebaseerd op de bevindingen bij endoscopie. In principe geldt deze diagnose ook voor het dier uit de tweede casus, ware het niet dat het optreden van bijkomende uitvalsymptomen listeriose als waarschijnlijkheidsoorzaak van de slokdarmatonie naar voor schuift. De multifocale polyfasische spierdegeneratie van de muscularis ter hoogte van het distale deel van de oesophagus bij het dier uit de derde casus zou kunnen wijzen op een lokale oorzaak van de dysfagie. Dit dier was echter het enige dier waarbij idiopathische slokdarmatonie met zekerheid kon uitgesloten

worden, aangezien de oorzaak van de slokdarmatonie gevonden werd bij histologisch onderzoek van de hersenen.

#### 4. CONCLUSIE

Bij symptomen van regurgitatie bij runderen dient men in het eerste geval te denken aan een slokdarmobstructie. Deze oorzaak kan eenvoudig bevestigd of uitgesloten worden door middel van endoscopie. Wanneer slokdarmatonie de enige afwijking is die op endoscopie wordt waargenomen, zoals bij de dieren uit de besproken casussen, dan is het stellen van een diagnose bij het levende dier zeer moeilijk. In de meeste gevallen kan een diagnose slechts met zekerheid gesteld worden door histologisch onderzoek van de hersenstam en/of slokdarm. Zo kon slechts bij één dier uit de besproken casussen een definitieve diagnose (van *Listeria* encefalitis) gesteld worden en dit pas op postmortem onderzoek. Uit de besproken casussen blijkt echter dat zelfs wanneer het stellen van een diagnose niet mogelijk is (zoals in casus 1 of 2), met het instellen van een ondersteunende therapie bestaande uit regelmatige vloeistofoediening (PO of IV), breed spectrum antibiotica en vitamine B<sub>1</sub> goede resultaten bekomen kunnen worden. Slokdarmatonie als enige symptoom van *Listeria* encefalitis komt zelden voor. In deze casusbespreking konden echter twee van de drie gevallen door listeriose verklaard worden. Het is daarom belangrijk dat, gezien het zoönotisch aspect van listeriose, bij de omgang met deze runderen de nodige voorzorgen genomen worden.

#### 5. LITERATUURLIJST

1. Adams G.P. en Radostits O.M. (1988). Balling gun-induced trauma of the pharynx in feedlot cattle. *Canadian Veterinary Journal* 29(4), p. 389-390.
2. Aytakin I. en Mamak N. (2009). A case of Rabies in a cow. *Journal of Animal and Veterinary Advances* 8(12), p. 2760-2762
3. Braun U., Feige K., Schweizer G., Pospischil A. (2005). Clinical findings and treatment of 30 cattle with botulism. *The Veterinary Record* 156(14), 438-441.
4. Bruckstein S. en Tromp A.M. (2001). Food poisoning in three family dairy herds associated with *Clostridium botulinum* type B. *Israel Journal of Veterinary Medicine* 56(3).
5. Campero C.M., Odeón A.C., Cipolla A.L., Moore D.P., Poso M.A., Odriozola E. (2002). Demonstration of *Listeria monocytogenes* by immunohistochemistry in formalin-fixed brain tissues from natural cases of ovine and bovine encephalitis. *Journal of Veterinary Medicine* 49(8), 379-383.
6. Elbers A.R.W., Backx A., Meroc E., Gerbier G., Staubach C., Hedrickx G., van der Spek A., MIntiens K. (2008). Field observations during the bluetongue serotype 8 epidemic in 2006 I. Detection of first outbreaks and clinical signs in sheep and cattle in Belgium, France and the Netherlands. *Preventive Veterinary Medicine* 87(1-2), 21-30.
7. Gray M.L. en Killinger A.H. (1966). *Listeria monocytogenes* en Listeric infections. *Bacteriology Review* 30(2), 309-310.
8. Goto Y., Yamaguchi O., Kubo M. (2004) Epidemiological observations on bluetongue in sheep and cattle in Japan. *Veterinaria Italiana* 40(3), 78-82.
9. Hamlen H., Clark E., Janzen E. (1993). Polioencephalomalacia in cattle consuming water with elevated sodium sulfate levels: a herd investigation. *Canadian Veterinary Journal* 34(3), 153-158.
10. Hirsbrunner G., Nicolet J., Tontis A., Martig J. (1997). Gehirnlisteriose des Rindes: literaturübersicht und retrospektive analyse eigener Fälle. *Tierärztl Praxis* 25, 336-343.

11. Jean D., Fecteau G., Scott D., Higgins R., Quessy S. (1995). Clostridium botulinum type C intoxication in feedlot steers being fed ensiled poultry litter. Canadian Veterinary Journal 36(10), 626-628.
12. Jubb K.V.F., Kennedy P.C., Palmer N. (1963). Pathology of Domestic Animals Volume 1. 393-397.
13. Kasari T.R. (1984). Dilatation of the lower cervical esophagus in a cow. Canadian Veterinary Journal 25(4), 177-179.
14. Loeb E. (2004). Encephalitic listeriosis in ruminants: immunohistochemistry as a diagnostic tool. Journal of Veterinary Medicine 51(9-10), 453-455.
15. Low J.C. en Donachie W. (1997). A review of Listeria monocytogenes and Listeriosis. The Veterinary Journal 153(1), 9-29.
16. Lucena R.B., Rissi D.R., Kommers G.D., Pierezan F., Oliveira-Filho J.C., Macedo J.T.S.A., Flores M.M., Barros C.S.L. (2011). A retrospective study of 586 tumours in Brazilian cattle. Journal of Comparative Pathology 144(1), 1-5.
17. Marco A., Ramos J.A., Dominguez L., Domingo M., Gonzalez L. (1988). Immunocytochemical detection of Listeria monocytogenes in tissue with the peroxidase-antiperoxidase technique. Veterinary Pathology 25(5), 385-387.
18. Pardon B., Vandenberghe V., Maes S., De Clercq K., Ducatelle R., Deprez P. (2010) Oesophageal paresis associated with bluetongue virus serotype 8 in cattle. The Veterinary Record 167(15), 579-581.
19. Patel J.H. en Brace D.M. (1995). Esophageal obstruction due to a trichobezoar in a cow. Canadian Veterinary Journal 36(12), 774-775.
20. Pohl M.A., Wiedmann M., Nightingale K.K. (2006). Associations among Listeria monocytogenes genotypes and distinct clinical manifestations of listeriosis in cattle. American Journal of Veterinary Research 67(4), 616-626.
21. Smith B.P. (2009). Large animal internal medicine. Fourth Edition.
22. Srinivasan V., Nam H.M., Nguyen L.T., Tamilselvam B., Murinda S.E., Oliver S.P. (2005). Prevalence of antimicrobial resistance genes in Listeria monocytogenes isolated from dairy farms. Foodborne pathogens and disease 20(3), 201-210.
23. Rissi D.R., Pierezan F., Sá e Silva M., Furtado Flores E., Severo Lombardo de Barros C. (2008). Neurological disease in cattle in southern Brazil associated with Bovine herpesvirus infection. Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 20(3), 346-349.
24. Scott P.R. (1995). The collection and analysis of cerebrospinal fluid as an aid to diagnosis in ruminant neurological disease. British Veterinary Journal 151(6), 603-614.
25. Schweizer G., Ehrensperger F., Torgerson P., Braun U. (2006). Clinical findings and treatment of 94 cattle presumptively diagnosed with listeriosis. The Veterinary Record 158(17), 588-592.
26. Yeruham I., Elad D., Avidar Y., Grinberg K., Tiomkin D., Monbaz A. (2003). Outbreak of botulism type B in a dairy cattle herd: clinical and epidemiological aspects. The Veterinary Record 153(9), 270-272.
27. West H.J., Noble K.M., Knottenbelt D.C., O'Brien P.M.A. (1996). Anthelmintic coils in cattle causing pharyngeal and oesophageal perforation. The Veterinary Record 139(2), 44-45.
28. Williamson S., Woodger N., Darpel K. (2008). Differential diagnosis of bluetongue in cattle and sheep. In practice 30, 242-251.