

OBSESSIEVE COMPULSIEVE STOORNIS BIJ HONDEN ; WAT KUNNEN WE LEREN VAN DE HUMANE PSYCHIATRIE ?

Aantal woorden: 10888

Marloes Keijzer

Studentennummer: 01611886

Promotor: Prof. dr. Tiny de Keuster

Promotor: Prof. dr. Kurt Audenaert

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

Academiejaar: 2018 – 2019

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

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

Woord vooraf

Allereerst wil ik mijn promotoren, professor dr. Tiny de Keuster en professor dr. Kurt Audenaert, bedanken. Dankzij hen kon ik op het allerlaatste moment een eigen onderwerp voor mijn masterproef gebruiken. Het was een leuke uitdaging om mijn twee interesses diergeneeskunde en psychiatrie te kunnen combineren in een masterproef. Mijn promotoren zijn voor mij van grote hulp geweest tijdens het proces en zij hebben mij door middel van fijne bijsturing en feedback geholpen om deze masterproef tot een goed einde te brengen.

Mijn vriend, Bart van Zuilekom, en mijn moeder, Monica de Boer, moeten ook genoemd worden. Dankzij hun onvoorwaardelijke steun, geloof en vertrouwen heb ik deze studie kunnen doen en mijn masterproef kunnen maken. Zonder jullie had ik het niet gered. Tevens wil ik mijn overige familie, vrienden, medestudenten en collega's bedanken voor hun hulp en begrip in lastige studietijden.

Dat ik mijn droom heb kunnen verwezenlijken dank ik aan jullie allemaal.

Marloes Keijzer

Inhoudsopgave

WOORD VOORAF	4
LIJST MET AFKORTINGEN	6
SAMENVATTING	7
INLEIDING	8
1. CLASSIFICATIE	9
1.1 CLASSIFICATIE IN DE HUMANE PSYCHIATRIE	9
1.2 CLASSIFICATIE OCD IN DE HUMANE PSYCHIATRIE VOLGENS DE DSM-5	11
1.3 CLASSIFICATIE GEDRAGSPROBLEMEN IN DE DIERGENEESKUNDE	12
1.4 CLASSIFICATIE VAN OCD IN DE DIERGENEESKUNDE	13
2. ABNORMAAL REPETITIEF GEDRAG	14
3. OBSESSIEVE COMPULSIEVE STOORNIS	15
4. DIAGNOSE	18
6. PREVALENTIE EN ETIOLOGIE	20
6.1 PREVALENTIE EN VAN DE OBSESSIEVE COMPULSIEVE STOORNIS	20
6.2 ETIOLOGIE HUMAAN	20
6.3 ETIOLOGIE HONDEN	21
7. PATHOFYSIOLOGIE	23
7.1 PATHOFYSIOLOGIE HUMAAN	23
7.1.1 <i>Serotonine hypothese</i>	23
7.1.2 <i>Dopamine- serotonine hypothese</i>	23
7.1.3 <i>Hersencircuits OCD</i>	24
7.1.4 <i>Glutamaat hypothese</i>	25
7.1.5 <i>Pediatische en adulte OCD</i>	25
7.1.6 <i>Post-partum onset OCD (PPOCD) hypothese</i>	26
7.2 PATHOFYSIOLOGIE HONDEN	26
8. BEHANDELING OCD	27
8.1 GEDRAGSTHERAPIE	27
8.2 PSYCHOFARMACA	28
8.2.1 <i>Serotonine re-uptake inhibitoren</i>	28
8.2.2 <i>Antipsychotica</i>	28
8.2.3 <i>Glutamaat modulatoren</i>	29
8.3 NEUROMODULATIE	29
DISCUSSIE	31
REFERENTIELIJST	34

Lijst met afkortingen

APA:	American Psychiatric Association
ALD:	Acral Lick Dermatitis
AVMA:	American Veterinary Medical Association
C-BARQ:	Canine Behavioral Assessment and Research Questionnaire
CT:	Cognitieve Therapie
DAT:	Dopamine transporter
DBS:	Diepe Brein Stimulatie
DSM:	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ERP:	Exposure en Response Preventie
GWAS:	Genome Wide Association Studie
HAB:	Human Animal Bond
ICD:	International Classification of Diseases
NICE:	the National Institute for health and Clinical Excellence
NIMH:	National Institute of Mental Health
OCD:	Obsessive compulsive disorder/ obsessieve compulsieve stoornis
PANDAS:	Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infection
PET:	Positron Emissie Tomografie
PPOCD:	Post-Partum onset Obsessive Compulsive Disorder
RDoC:	Research Domain Criteria
ROI:	Region Of Interest
rTMS:	Repetitieve Transcraniale Magnetische Stimulatie
SERT:	Serotonine transporter
SPECT:	Single Photon Emission Computed Tomography
SRI:	Serotonine Re-uptake Inhibitor
SSRI:	Selectieve Serotonine Re-uptake Inhibitor
TCA:	Tricyclische Antidepressiva
Y-BOCS:	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

Samenvatting

Probleemgedrag bij honden kan lijden tot een verminderde verbondenheid tussen mens en dier, waardoor er een grotere kans is dat de hond wordt afgestaan. Een voorbeeld van probleemgedrag is de obsessieve compulsieve stoornis. Deze aandoening wordt zowel in de *humane* psychiatrie als in de *diergeneeskunde* beschreven. In deze masterproef wordt een vergelijking gemaakt tussen de *humane* en een *canine* variant van OCD. De klinische tekenen van OCD zijn erg heterogeen, en de aandoening kan zich op verschillende manieren presenteren, zowel in de humane psychiatrie als de diergeneeskunde. Daarnaast zijn de klinische tekenen van OCD niet pathognomisch voor een obsessieve compulsieve stoornis, er is sprake van een hoge comorbiditeit met andere gedragsstoornissen. Door deze heterogeniteit en comorbiditeit is er in de humane psychiatrie discussie wat betreft de classificatie van gedragsstoornissen binnen het kader van de huidige DSM. Dit heeft geleid tot een nieuwe manier van denken, het transdiagnostische model. Dit model zou een aanvulling kunnen worden op de huidige manier van classificeren. Binnen de diergeneeskunde is er nog meer inconsistentie over de terminologie van gedragsproblemen alsook de manieren om gedragsproblemen te classificeren. Een uniform classificatiesysteem zoals de DSM ontbreekt. Het stellen van een diagnose gaat zowel in de humane psychiatrie als in de diergeneeskunde door middel van historiek, anamnese en klinische observatie. Over de pathofysiologie van OCD zijn er verschillende hypothesen, vooral binnen de *humane* psychiatrie. Aan de hand van beeldvormingsonderzoeken en gunstige resultaten met (S)SRI's lijkt de betrokkenheid van het serotiner- en dopaminerg-systeem het meest bewezen. Gedragstherapie en psychofarmaca zijn dus de twee belangrijkste behandel methodes bij *humane* en *canine* OCD. Echter daar waar in de *diergeneeskunde* voornamelijk (selectieve) serotonine reuptake inhibitoren gebruikt worden zijn er binnen de *humane* psychiatrie andere psychofarmaca beschikbaar alsook neuromodulatie.

Inleiding

Honden zijn populaire huisdieren. Volgens onderzoek van het FEDIAF (2017), de Europese overkoepelende organisatie van de diervoedingsindustrie, telde België in 2016 ruim 1,3 miljoen honden en Nederland ruim 1,5 miljoen honden. In Europa bezitten 21% van de huishoudens een hond. De band tussen mens en dier wordt al beschreven in de geschiedenis van de oude volkeren (Case, 2008; Walsh, 2009). Sinds de jaren tachtig wordt er over de Human-Animal-Bond, HAB, gesproken (Hines, 2003). Het AVMA (2018) beschrijft deze HAB als een relatie die zowel voor mens als dier voordelig is. De HAB wordt beïnvloed door emotionele, psychologische en fysieke interacties tussen mens, dier en het milieu. Deze band is essentieel voor de gezondheid en het welzijn van beiden. De erkenning van deze mens-dier relatie heeft ervoor gezorgd dat er vele studies zijn gedaan omtrent de rol die een dier in onze levens speelt en welke voordelen deze band voor de mens heeft (Walsh, 2009). Een voorbeeld van de voordelen die het houden van een hond heeft wordt in het onderzoek van McConnell et al. (2011) aangehaald: hondeneigenaren hebben meer zelfvertrouwen, zijn fysiek fitter, minder eenzaam, meer consciëntieus, extravert en minder angstig.

Wat gebeurt er als deze band verbroken wordt? Volgens Collisson (2015) hebben hondeneigenaren een sterke verbondenheid met hun hond als zij tevreden zijn over de hond, er veel in de hond wordt geïnvesteerd en wanneer het houden van de hond als beter wordt ervaren dan een alternatief. De auteur besluit dat ontevredenheid over de hond, onvoldoende investeren in de hond of het verkiezen van een alternatief huisdier ervoor kan zorgen dat de hond wordt afgestaan. Uit een onderzoek van Kwan en Bain (2013) blijkt dat er meerdere factoren spelen bij de ontevredenheid van hondeneigenaren, een van deze factoren is het gedrag van het dier. Het probleemgedrag zorgt voor een verminderde verbintenis met de hond. Het gedrag van de hond speelt hierdoor een rol bij de beslissing om het dier af te staan. Uit de resultaten van een onderzoek in het Verenigd Koninkrijk blijkt dat problematisch gedrag de meest voorkomende reden is voor het afstaan van een hond, namelijk in 34,2% van de gevallen (Diesel et al., 2010). Ook uit een onderzoek bij 12 asielen in de Verenigde Staten wordt bij 40% van de afgestane honden een gedragsprobleem als reden opgegeven (Salman et al., 1998).

Volgens een onderzoek in Spanje, gedaan onder dierenartsen, komen de volgende gedragsproblemen het vaakst voor bij honden; destructie, agressie, onzindelijkheid, excessief blaffen, geluidsfobie, gegeneraliseerde angst, hyperactiviteit en obsessief compulsief gedrag (Fatjo et al., 2006). Overall (2000) maakt een vergelijking tussen gedragsstoornissen bij dieren en humane gedragsstoornissen. Een voorbeeld van gedragsstoornissen die overeenkomen met de humane psychiatrie zijn: obsessieve compulsieve stoornis, verlatingsangst, paniekstoornissen en geluidsfobie. In deze masterproef zal de obsessieve compulsieve stoornis, OCD, model staan voor de *canine* gedragsstoornissen die overeenkomen met *humane* gedragsstoornissen. In deze masterproef wordt een vergelijking worden gemaakt tussen *humane* en *canine* OCD. De classificatie, diagnose, etiologie, pathofysiologie en behandeling van de obsessieve compulsieve stoornis zal worden vergeleken. Aan de hand van deze vergelijkingen wordt er gekeken of er iets binnen de humane psychiatrie toepasbaar is binnen de diergeneeskunde.

1. Classificatie

1.1 Classificatie in de humane psychiatrie

In de humane psychiatrie heeft Emil Kraepelin (1856-1926) een eerste systematische indeling voor geestesziekten gemaakt. Een indeling waarin geestesziekten naar hun symptomen en verloop worden beschreven, van deze indeling zijn nog steeds sporen terug te vinden in de huidige DSM (Steyaert, 2012). In 1952 wordt de DSM voor het eerst gepubliceerd: de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Deze DSM moest na WO II de psychiatrische ziektebeelden ten gevolge van de oorlog in kaart brengen. Deze indeling werd echter niet geaccepteerd door de American Medical Association, omdat het niet was afgestemd op de International Classification of Diseases, ICD. Pas later werden conversie lijsten opgemaakt zodat elke diagnose volgens de DSM-indeling ook in de ICD terug te vinden is. Nieuwe versies werden uitgebracht die telkens via field-trials worden bijgestuurd (Kraemer et al., 2010). Ondertussen is er in 2013 de 5^e editie uitgebracht; de DSM-5 (Steyaert, 2012; APA, 2018). Het betreft nog steeds een categorische indeling van de psychiatrische ziektebeelden, maar in deze recente versie worden dimensionale beoordelingen geïntroduceerd.

Classificatie van gedragsproblemen door middel van de DSM is wereldwijd uitgegroeid tot de standaard, omdat het gebruik van de DSM vele voordelen kent (Jongedijk, 2001). De voordelen van het gebruik van de DSM zijn volgens Jongedijk (2001) de uniformiteit van de diagnostiek, verbeterde communicatie tussen hulpverleners en onderzoekers, betrouwbaarheid door de strenge eisen die zijn gesteld aan het definiëren van de categoriën zodat het vergelijken van onderzoeksresultaten mogelijk is, verbeterde herkenbaarheid en aansluiting in de praktijk en de theoretische neutraliteit van de DSM. Dankzij de invoering van de DSM is er een betere behandeling mogelijk van psychiatrische stoornissen (Jongedijk, 2001).

Echter sinds het uitbrengen van de DSM-5 is de discussie omtrent deze manier van classificeren ook weer opgelaaid (Ruisen, 2014).

Ten eerste is het probleem van dimensionaliteit. De DSM houdt er onvoldoende rekening mee dat er een verschil in de ernst van de problemen kan zijn tussen patiënten die dezelfde diagnose hebben gekregen (Krueger en Eaton, 2015).

Ten tweede is er het probleem van afbakening van de categoriën. Dat sommige categoriën nog onvoldoende afgebakend zijn blijkt uit de grote comorbiditeit tussen de verschillende stoornissen. Patiënten voldoen vaak aan criteria voor meer dan één stoornis en patiënten met verschillende klachten kunnen in dezelfde categorie worden ondergebracht (Jongedijk, 2001; McHugh, 2005; Buckholtz en Meyer-Lindenberg, 2012; Krueger en Eaton, 2015). Deze comorbiditeit percentages zijn zeer hoog in de psychiatrie: een ruwe schatting van 50% wordt hierbij aangehouden. Dit betekent dat de helft van de individuen die voldoen aan de diagnostische criteria van een stoornis ook voldoen aan de criteria van een andere stoornis (Caspi et al., 2014).

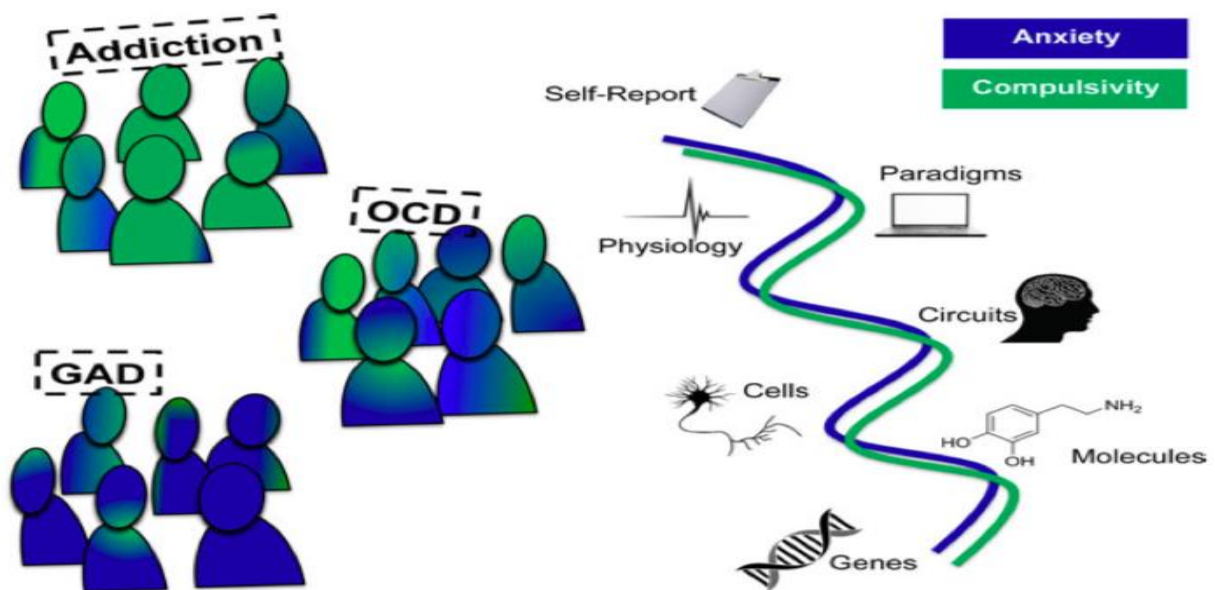
Ten derde kan de DSM leiden tot selectieve diagnostiek. Dit betekent dat tekenen die niet passen binnen een categorie soms worden genegeerd of over het hoofd worden gezien. Het kan ook gebeuren dat wanneer een patiënt niet voldoet aan de minimum criteria van een stoornis, dat deze niet erkend of herkend wordt (Jongedijk, 2001).

Ten vierde focust de DSM eenzijdig op pathologie. Hierdoor is er veel aandacht voor wat een persoon niet kan en wordt er niet gekeken naar de sterke punten van de patiënt. Het gebruik van de DSM leidt tot een indeling in ziektebeelden, waardoor er een risico bestaat dat een

onervaren of niet gespecialiseerde clinicus zich enkel richt op de negatieve kenmerken van de patiënt en zijn sterke kanten negeert. Het label dat de patiënt krijgt geeft geen volledige omschrijving van de mogelijkheden en beperkingen van de patiënt, maar de patiënt wordt herleid tot een diagnose (Lopez et al., 2006). Dit heeft onder andere consequenties in de forensische psychiatrie waarbij een persoon een 'label' krijgt en vervolgens door niet klinici, zoals rechters, blijvend en onveranderd hierop vast gepind wordt.

Een laatste belangrijk nadeel is dat de categoriën van de DSM onvoldoende de onderliggende mechanismen en disfuncties omvatten (Insel et al., 2010; Cuthbert en Insel, 2013). Volgens Buckholtz and Meyer-Lindenberg (2012) is er een grote afstand tussen de DSM en de biologische realiteit. Hierdoor belemmert de DSM de klinische wetenschap. Vanuit verschillende nieuwe onderzoeken is het voorstel gekomen om een genetisch onderbouwd model te creëren voor de psychopathologie van gedragsstoornissen, dat zowel continu als dimensionaal is. Hierbij moeten symptoomclusters worden gevormd die bij meerdere stoornissen betrokken zijn, in plaats van één unieke categorische aandoening. In dit model moet rekening gehouden worden met de gemeenschappelijke hersencircuits en gemeenschappelijke symptomenclusters: een transdiagnostische benadering (Buckholtz en Meyer-Lindenberg, 2012)

Het NIMH, National Institute of Mental Health, heeft in 2008 het Research Domain Criteria, RDoC, project opgestart, met als doel een nieuwe manier van classificeren te ontwikkelen gebaseerd op verschillende dimensies van geobserveerd gedrag en neurobiologische metingen. Genetica, neurowetenschap en gedragswetenschap zijn hierbij het uitgangspunt. Het ultieme doel is 'precision medicine' te ontwikkelen voor psychische stoornissen. De bedoeling van 'precision medicine' is dat er gericht behandeld kan worden, doordat er wordt gekeken naar de genetische, moleculaire en cellulaire aspecten van een ziekte (Buckholtz en Meyer-Lindenberg, 2012). De RDoC classificatie ziet een psychische aandoening als een verstoring binnen een hersencircuit. Deze verstoringen kunnen met wetenschappelijke hulpmiddelen inzichtelijk gemaakt worden.



Afbeelding 1: Een transdiagnostische benadering van OCD. Symptomen zoals angst en compulsie kunnen bij verschillende stoornissen voorkomen, zoals OCD, gegeneraliseerde angststoornis of verslaving. De symptomen resulteren in een complexe interactie tussen verschillende transdiagnostische dimensies. Uit: Gillan et al., 2017

Daarnaast verwacht RDoC dat deze bevindingen in de genetica en neurowetenschappen zogenaamde 'biosignatures' zal gaan opleveren die het aantal klinische aanwijzingen kan vergroten (Insel et al., 2010).

Gillan et al. (2017) geeft een transdiagnostische benadering van symptoomdimensies binnen OCD, zoals angst en compulsiviteit, door deze te linken aan transdiagnostische mechanismen zoals 'goal-directed learning' en 'error related negativity'. Deze manier van categoriseren zorgt volgens Gillan et al. (2017) voor een biologisch kloppende, meer homogene demensie waardoor er gericht kan worden behandeld. Afbeelding 1 toont dat twee verschillende klinische tekenen bij verschillende stoornissen aanwezig kunnen zijn en daarnaast een complexe interactie vormen tussen verschillende transdiagnostische dimensies (Gillan et al., 2017). Volgens Van Amelsvoort (2018) is het transdiagnostisch denken onvoldoende ontwikkeld en hij pleit voor een transdiagnostische benadering als aanvulling op de stoornisspecifieke benadering, zoals de DSM.

1.2 Classificatie OCD in de humane psychiatrie volgens de DSM-5

De criteria voor OCD in de DSM-5 staan als het volgt beschreven:

A. Aanwezigheid van obsessies, compulsies of beide

Obsessies worden gedefinieerd door:

1. Recidiverende en persisterende gedachten, impulsen of voorstellingen, die gedurende bepaalde momenten van de stoornis als intrusief en ongewenst worden ervaren en bij de meeste betrokkenen duidelijke angst of lijdensdruk veroorzaken.
2. De betrokkene probeert deze gedachten, impulsen of voorstellingen te negeren of te onderdrukken of deze te neutraliseren met een andere gedachten of handelingen (bijvoorbeeld een compulsie).

Compulsies worden gedefinieerd door:

1. Repetitieve handelingen (bijvoorbeeld handen wassen, ordenen, controleren of psychische activiteiten, bijvoorbeeld bidden, tellen, in gedachten woorden herhalen) waartoe de betrokkene zich gedwongen voelt in reactie op een obsessie of volgens regels die rigide moeten worden toegepast.
2. De handelingen of psychische activiteiten zijn gericht op het voorkomen of verminderen van de angst of lijdensdruk, of op het voorkomen van een bepaalde gevreesde gebeurtenis of situatie; deze handelingen of psychische activiteiten hebben echter geen reëel verband met datgene wat daarvoor moet worden geneutraliseerd of voorkomen, of zijn duidelijk excessief.

B. De obsessies of compulsies zijn tijdrovend (zij nemen bijvoorbeeld meer dan een uur per dag in beslag) of veroorzaken klinisch significante lijdensdruk of beperkingen in het sociale of beroepsmatig functioneren of het functioneren op andere belangrijke terreinen.

C. De obsessieve-compulsieve symptomen kunnen niet worden toegeschreven aan de fysiologische effecten van een middel (zoals drug of medicatie) of aan een andere somatische oorzaak.

D. De stoornis kan niet beter worden verklaard door de symptomen van een andere psychische oorzaak.

(American Psychiatric Association, 2013)

1.3 Classificatie gedragsproblemen in de diergeneeskunde

In de diergeneeskunde is er wereldwijd inconsistentie omtrent de terminologie van gedragsproblemen. Hierdoor zijn er problemen met de communicatie tussen dierenartsen, onderling en met hun cliënteel. Het maakt samenwerken lastig en het belemmert daarnaast de vooruitgang in het onderzoek. Het ontbreken van overeenstemming bemoeilijkt tevens het verkrijgen van een accurate diagnose, waardoor niet de beste hulp aan de eigenaar en het dier gegeven kan worden (Overall, 2013).

Een voorbeeld van dit gebrek aan consistentie is de terminologie van agressie. De classificatie van agressie bevat een zeer controversiële terminologie. De verschillende vormen van agressie worden op verschillende manieren ingedeeld. Van een indeling met enkele vormen tot een indeling met vijftien verschillende vormen van agressie, afhankelijk van naar welk onderzoek gekeken wordt. In tabel 1 staan de verschillende vormen van agressie volgens verschillende experts (Haupt, 2006).

Tabel 1: Verschillende vormen waarop agressie geclassificeerd kan worden volgens verschillende gedragspecialisten. Uit: Haupt, 2006

Landsberg et al 2003	Overall 1997	Beaver 1999	Haupt 2005
Dominance-related	Maternal	Dominance	Toward strangers
Conflict	Play	Fear	Toward owners
Possessive	Fear	Idiopathic	Toward children
Fear-related	Pain	Intrasexual	Toward veterinarian
Territorial and protective	Territorial	Learned	Toward other dogs
Predatory	Inter-dog	Material possessive	Toward other animals
Pain	Redirected	Maternal	
Play	Food-related	Medical	
Maternal	Possessive	Owner-protective	
Redirected	Predatory	Pain-induced	
Pathophysiological	Dominance / Impulse-control (Overall, 2005)	Play	
Idiopathic	Idiopathic	Predatory	
Learned		Redirected	
		Sex-related	
		Territorial possessive	

Overall (2013) geeft een classificatie gebaseerd op klassieke ethologie en een context-afhankelijke opsomming van gedragingen. Er wordt op deze manier een fenotypische en fenomenologische diagnose gecreëerd: afwijkingen worden gelabeld door de gedragingen die het dier doet binnen een bepaalde context. Het voordeel hiervan is dat specifieke gedragingen of gebeurtenissen kunnen worden geïdentificeerd en zo kunnen worden vermeden. De clinicus kan tevens niet-specifieke symptomen interpreteren en het geïdentificeerde gedrag kan worden aangepast binnen de context. Het is volgens Overall (2013) belangrijk te beseffen dat deze fenotypische diagnose kan voortkomen uit verschillende onderliggende mechanismen, bijvoorbeeld door genetische, neurochemische of moleculaire afwijkingen.

1.4 Classificatie van OCD in de diergeneeskunde

Overall (2013) classificeert OCD als volgtend:

Diagnostische criteria:

1. Repetitieve en stereotiepe bewegingen, -vachtverzorging, -voederopname of hallucinogene gedragingen die buiten de context van normaal gedrag voorkomen. Of die in een frequentie of duur voorkomen, vaker dan nodig om het eigenlijke doel te bereiken.
2. Als de conditie aanhoudt zullen de gedragingen interfereren met het functioneren van het dier in zijn omgeving.
3. Wanneer het gedrag zich manifesteert reageert de hond niet op interventie van dier, mens of pijn.
4. De diagnose wordt in de diergeneeskunde soms enkel compulsieve stoornis genoemd, omdat het obsessieve aspect moeilijk te meten is.
5. OCD kan primair (endogeen) of secundair (geassocieerd met een stimulatieprikkel) zijn.

Veel voorkomende niet specifieke symptomen:

1. De hond zal het repetitieve gedrag vertonen met een interne en meedogenloze structuur.
2. De hond zoekt een onbewaakt moment om het repetitieve gedrag uit te voeren, vooral wanneer de hond er eerder voor bestraft is.
3. Meest voorkomende gedragingen zijn: jagen of bijten naar dingen die er niet zijn; likken, bijten, plukken, zuigen op allerlei lichaamsdelen; repetitieve vocalisaties; rituele bewegingen zoals draaien, heen en weer lopen, jagen; opeten of geobsedeerd zijn van non-food objecten.

(Overall, 2013)

2. Abnormaal repetitief gedrag

Zowel in de diagnostische criteria van de DSM-5 (APA, 2013) als in de classificatie van Overall (2013) wordt er bij de obsessieve compulsieve stoornis abnormale repetitieve handelingen aangehaald. Abnormaal repetitief gedrag komt bij *dieren* voor als stereotiep gedrag of als compulsief gedrag. Alhoewel deze twee vormen van gedrag allebei repetitieve handelingen omvatten kunnen ze niet als gelijk beschouwd worden (Tynes and Sinn, 2014).

Stereotiep gedrag is gedrag met dezelfde herhaalde motorische beweging, waarbij de focus op de beweging zelf ligt en niet op doel of functie (Garner, 2006; Tynes and Sinn, 2014). In de *diergeneeskunde* wordt stereotiep gedrag veel gezien bij landbouwhuisdieren, laboratoriumdieren en wilde dieren die in gevangenschap worden gehouden (Eilam et al., 2006; Luescher, 2009). Er zijn verschillende theorieën over de functie en het ontstaan van stereotiep gedrag bij *dieren*, maar de meeste theorieën zijn het eens dat stereotiep gedrag ontwikkeld in aanwezigheid van frustratie (Rushen, 2006; Tynes and Sinn, 2014). Een voorbeeld theorie is dat stereotiep gedrag ontstaat wanneer een dier onthouden wordt van gedragingen met een sterke motivatie zoals het zoeken naar voedsel of exploratie. Hierbij ontwikkelen dieren die normaal veel bezig zijn met bijvoorbeeld grazen, zoals herbivoren en omnivoren, vooral orale stereotypen. Carnivoren, die meer gemotiveerd zijn om te jagen en te bewegen, ontwikkelen voornamelijk locomotorische stereotypen (Keeling, 2009; Tynes and Sinn, 2014).

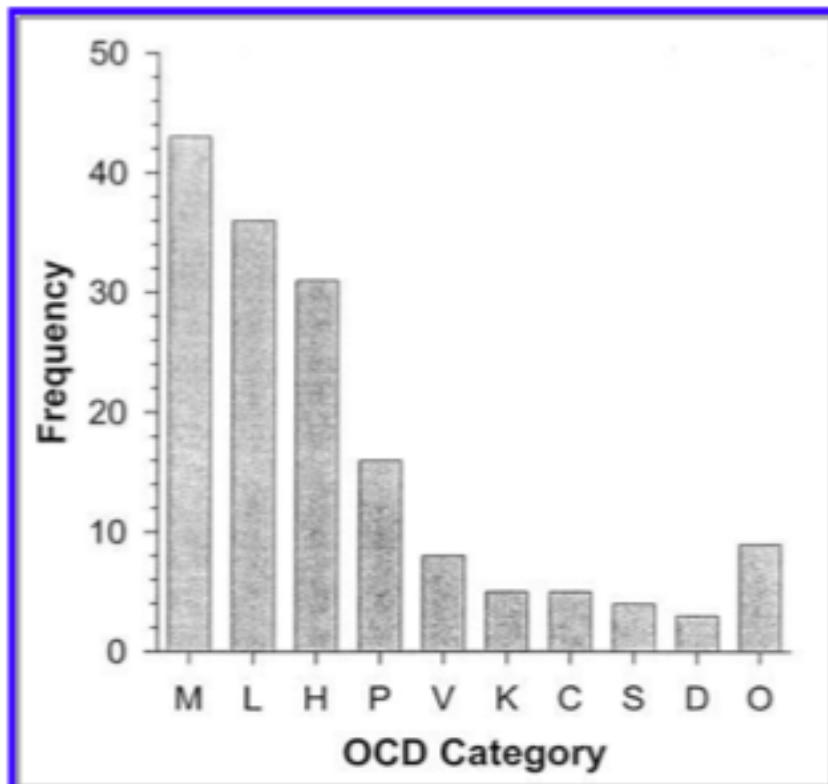
In de *humane* psychiatrie wordt stereotiep gedrag omschreven als repetitief, onveranderlijk doelloos gedrag, voorbeelden hiervan zijn het klappen met de handen of 'body-rocking': het doelloos heen en weer bewegen van het lichaam. Stereotiep gedrag bij mensen komt vooral voor bij autisme, schizofrenie, Tourette syndroom, stereotiepe bewegingsstoornis en in een aantal stoornissen waarbij een verstandelijke beperking een rol speelt (Garner, 2006).

Compulsief gedrag bij *dieren* is gedrag dat ontstaat door fixatie op een doel (Luescher, 2009). Volgens Overall en Dunham (2002) is compulsief gedrag bij dieren normaal gedrag dat wordt vertoond op een manier die excessief of ongepast is en buiten zijn context staat. Stereotiep gedrag verdwijnt op het moment dat het *dier* zijn sterk gemotiveerde gedrag kan vertonen, compulsief gedrag blijft echter bestaan ondanks dat het doel bereikt is (Davies, 2007). Voorbeelden van compulsief gedrag bij *honden* zijn cirkelen, staartjagen, flankzuigen, vlieghappen, zelfmutilatie, pica, staren, vocaliseren, heen en weer lopen, of textielbijten en -zuigen.

Ook in de *humane* psychiatrie wordt er over doelgericht gedrag gesproken. Dit gedrag blijft bestaan ondanks dat het doel bereikt is, of ondanks dat het ongepast is in de situatie waarin een individu zich bevindt (Garner, 2006). In de *humane* psychiatrie wordt compulsief gedrag omschreven als gedwongen repetitieve gedragingen of mentale handelingen volgens rigide regels of als reactie op een obsessie. Voorbeelden van *humane* compulsies zijn: repetitief handenwassen, ordenen, controleren, bidden of tellen (Abramowitz et al., 2009; Goodman et al., 2014).

3. Obsessieve Compulsieve Stoornis

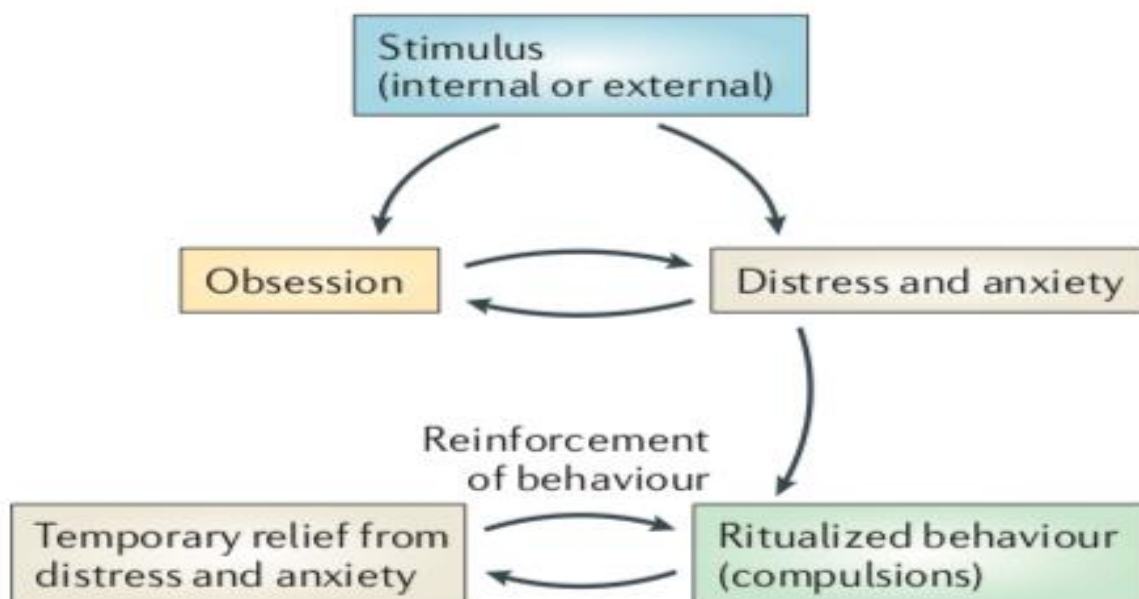
Bij een obsessieve compulsieve stoornis vertoont een patiënt abnormaal repetitief doelgericht gedrag. Volgens Overall en Dunham (2002) wordt een obsessief compulsieve stoornis bij *dieren* gekarakteriseerd door excessieve repetitieve geritualiseerde gedragingen die het normale doel overschrijden en de normale dagelijkse activiteiten en het functioneren verstoren. In dit onderzoek, waarbij 103 *honden* aan de criteria voor OCD voldoen, worden de meest voorkomende compulsieve gedragingen bij honden geassocieerd met wassen of zelfmutilatie, gevolgd door locomotorische gedragingen zoals jagen of cirkelen, zie afbeelding 2 (Overall en Dunham, 2002).



Afbeelding 2: Frequentie (%) verschillende categoriën van OCD in 103 honden. M= Zelfmutilatie of Wassen, L= locomotorisch, H=halucinatie, P=Pica, V= Vocaliseren, K=likken, C= Coprofagie, S= Zuigen, D= graven, O= anders. Uit: Overall en Dunham, 2002.

Het obsessieve component bij *honden* staat echter ter discussie. Luescher (2004) vindt dit het verschil met *humane* OCD. Obsessies kunnen bij dieren niet bestudeerd worden. Bij *mensen* komt het obsessieve gedrag zelfs niet altijd overeen met het compulsieve gedrag. Daarom vindt Leuscher (2004) dat de obsessies bij *dieren* niet door observaties kunnen worden gediagnosticeerd. Volgens Overall en Dunham (2002) is er wel degelijk een cognitief component bij *canine* OCD. Wanneer een dier door zijn eigenaar wordt berispt op het compulsieve gedrag dan wordt dit gedrag enkel nog vertoond wanneer de eigenaar het niet ziet. Daarnaast vindt Overall (2000) het absurd dat een mogelijk criterium niet wordt erkend, omdat een dier niet instaat is hierover te communiceren, terwijl een mens dit wel kan.

In de *humane* psychiatrie bestaat de obsessieve compulsieve stoornis duidelijker uit twee verschillende componenten, obsessies en compulsies. Obsessies zijn opdringerige en verontrustende gedachten. Veel voorkomende thema's zijn hierbij: angsten voor ziekte of contaminatie, ongewenste agressieve gedachten, gedachten die taboe zijn zoals over seks of religie en de drang naar symmetrie. Deze gedachten kunnen stress of angst veroorzaken (Goodman et al., 2014; Grant, 2014). Volgens Abramowitz et al. (2009) hebben obsessies vier essentiële kenmerken. Allereerst zijn het terugkerende aanhoudende gedachten, impulsen of beelden, die als opdringerig worden ervaren en angst kunnen veroorzaken. Ten tweede zijn deze gedachten niet simpelweg te bestempelen als excessieve zorgen over alledaagse issues. Ten derde worden deze obsessies genegeerd, onderdrukt of geneutraliseerd door middel van gedachten of handelingen. Het vierde kenmerk is dat de getroffen persoon weet dat de obsessies een product zijn van zijn eigen geest. Compulsies zijn de repetitieve gedragingen of mentale handelingen waarmee de getroffen individu reageert op de obsessieve gedachten. De bedoeling van het compulsieve gedrag is het ongemak en de stress te neutraliseren, zie afbeelding 3 (Abramowitz et al., 2009; Goodman et al., 2014; Grant, 2014; Pauls et al., 2014). De compulsieve gedragingen zijn excessief en staan niet in een realistisch verband met de te voorkomen angst. Daarnaast kunnen de compulsies zo tijdrovend en bezwarend zijn dat ze juist angsten veroorzaken (Abramowitz et al., 2009; Goodman et al., 2014).



Afbeelding 3: Deze afbeelding toont hoe een stimulus kan leiden tot een obsessie, of zorgt voor stress en angst. Het individu gaat compulsief gedrag vertonen, dit geeft een tijdelijke verlichting van het ongemak en de angst. Het repetitieve gedrag wordt op deze manier instant gehouden. Er ontstaat compulsief gedrag wanneer de obsessie terugkeert. Uit: Pauls et al., 2014

Volgens The National Institute for health and Clinical Excellence, NICE, is de meest voorkomende compulsie bij *humane* OCD het controleren (28,5%), gevolgd door wassen en schoonmaken (26,5%), zie tabel 2 (NICE, 2006).

Tabel 2: Verschillende typen compulsies bij *humane* OCD uit: NICE, 2016

Compulsion	Percentage
Checking (e.g. gas taps)	28.8%
Cleaning, washing	26.5%
Repeating acts	11.1%
Mental compulsions (e.g. special words or prayers repeated in a set manner)	10.9%
Ordering, symmetry or exactness	5.9%
Hoarding/collecting	3.5%
Counting	2.1%

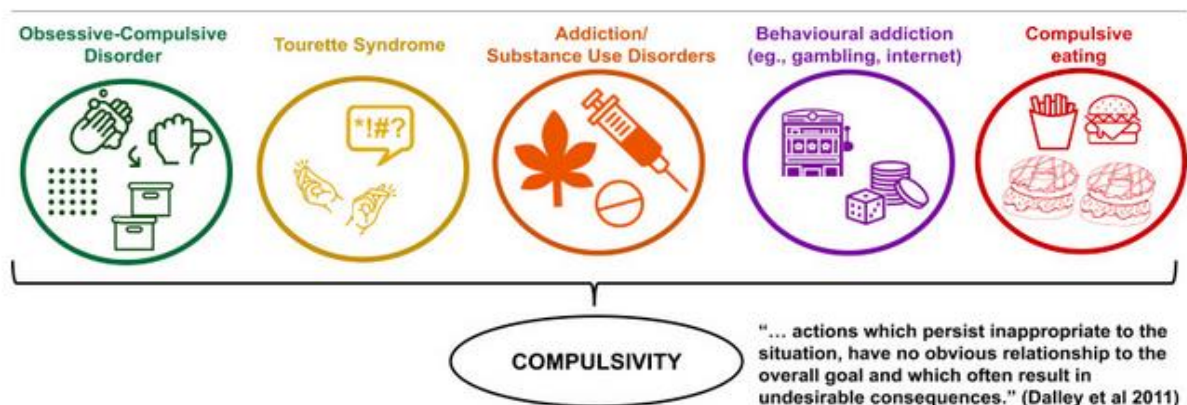
Uit verschillende onderzoeken blijkt dat bepaalde obsessies en compulsies samen voor kunnen komen. Er zijn verschillende subtypes te onderscheiden binnen *humane* OCD. Het aantal subtypes varieert echter per onderzoek. Een meta-analyse van Bloch et al. (2008) komt met vier verschillende dimensies. De eerste dimensie is symmetrie obsessies met ordenings-, herhalings- en telcompulsies. De tweede dimensie zijn verboden gedachten over seks, religie of agressie. De derde dimensie zijn contaminatie obsessies, met schoonmaakcompulsies. De vierde dimensie is de verzamelobsessie, met verzamelcompulsies. Volgens dit onderzoek komen de controleer-compulsies vooral voor wanneer een getroffen persoon ‘verboden gedachten’ heeft.

4. Diagnose

De diagnose van OCD wordt gebaseerd op klinische beoordeling. In de *humane* psychiatrie kan de clinicus gerichte vragen stellen over obsessieve gedachten en compulsies of een screening-tool gebruiken zoals een vragenlijst (Stein et al., 2012; Goodman et al., 2014).

Bij *honden* is het niet mogelijk om vragen te stellen naar obsessieve gedachten en compulsies. Voor de anamnese en historiek van de *hond* moet de eigenaar ondervraagd worden. Goede observatie van de *hond* is daarom belangrijk om tot de juiste diagnose te komen, het filmen van het gedrag kan hierbij een oplossing bieden (Overall, 2013). Voordat de diagnose *canine* OCD gesteld kan worden is het belangrijk om eerst medische klachten uit te sluiten (Frank, 2013; Overall, 2013; Tynes and Sinn, 2014). De belangrijkste medische diagnoses die uitgesloten moeten worden bij de *hond* zijn volgens Overall (2013): hormonale problemen zoals hyperthyroïdie, primaire neurologische problemen zoals epilepsie, intoxicatie, infectieuze aandoeningen, pijn ten gevolge van een andere aandoening of andere gedragsproblemen. Een goed voorbeeld hierbij is acral lick dermatitis, ALD, wat wordt veroorzaakt door excessief likken aan de voorpoten. Acral lick dermatitis wordt beschreven als een dermatologisch probleem, maar ook als een gedragsprobleem. Volgens Shumaker (2019) kunnen verschillende factoren de primaire oorzaak zijn van ALD. Primaire organische factoren zijn bijvoorbeeld allergie, bacteriële- of schimmelinfectie, parasitaire infectie, trauma, vreemd voorwerp, neoplasie, neuropathie, hormonale stoornis of een orthopedisch probleem. De primaire factor kan ook psychogeen zijn zoals bijvoorbeeld bij OCD, angst of stress. Tevens kunnen er onderhoudende factoren zijn die de ALD in stand kunnen houden zoals secundaire infecties of aangeleerd gedrag. Om tot de juiste diagnose en dus juiste behandeling te komen moet er eerst worden uitgezocht wat de primaire en eventuele onderhoudende factor is van de ALD (Shumaker, 2019).

Bij het stellen van de diagnose moet er ook rekening gehouden worden met de hoge comorbiditeit met andere stoornissen. De klinische presentatie van OCD is zeer heterogeen. De symptomen van de obsessieve compulsieve stoornis zijn zo heterogeen dat twee patiënten met dezelfde diagnose compleet verschillende kenmerken kunnen laten zien (Mataix-Cols et al., 2005). Comorbiditeit is zowel bij *humane* OCD als bij *canine* OCD aan de orde. In het onderzoek van Overall en Dunham (2002) heeft 74,8 procent van de *honden* met OCD nog andere gedragsproblemen. In het onderzoek van Ruscio et al. (2010) naar de epidemiologie van *humane* OCD voldoen 90% van de patiënten met OCD aan criteria voor andere stoornissen.



Afbeelding 4: En compulsie is een symptoom dat kan voorkomen bij verschillende stoornissen. Uit: Robbins et al., 2019

Gillan et al. (2017) stellen dat OCD een grote heterogeniteit heeft van symptomen binnen zijn diagnostische criteria, met daarnaast een grote homogeniteit met andere diagnostische categoriën. Een diagnose enkel op symptomen, zoals de DSM, schiet volgens hen daarom te kort. De symptomen die volgens de DSM-5 bij de obsessieve compulsieve stoornis horen zijn niet uniek voor de obsessieve compulsieve stoornis: er zijn 14 andere stoornissen waarbij deze symptomen ook kunnen voorkomen (Gillan et al., 2017; Robbins et al., 2019). Compulsies komen bijvoorbeeld ook voor bij Tourette, excessief gokken, verslaving en eetstoornissen, zie afbeelding 4 (Robbins et al., 2019).

Wanneer uiteindelijk de diagnose gesteld is kan bij *humane* OCD de ernst van de symptomen door middel van de Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, Y-BOCS, beoordeeld worden (Stein et al., 2012; Goodman et al., 2014). Een schaal om de ernst van de symptomen vast te stellen zoals de Y-BOCS bestaat in de *diergeneeskunde* niet. De enige vragenlijst die binnen de *diergeneeskunde* gebruikt kan worden is de C-BARQ. De C-BARQ, Canine Behavioral Assessment and Research Questionnaire, is een vragenlijst waarbij de eigenaar het gedrag van de hond in verschillende situaties beoordeeld. Vervolgens wordt er een score gegeven op een vijf punten schaal. De C-BARQ wordt gebruikt om inzicht te krijgen in de reacties van een *hond* op verschillende situaties in zijn omgeving (Wiener en Haskell, 2016).

6. Prevalentie en etiologie

6.1 Prevalentie en van de obsessieve compulsieve stoornis

In Verenigde Staten is de prevalentie van *humane* OCD 2-3% (Ruscio et al., 2010). In een ander onderzoek, uitgevoerd in zes Europese landen, wordt een prevalentie van OCD-symptomen gevonden van 13%. Bij dit onderzoek zijn 2804 respondenten betrokken (Fullana et al., 2010). *Canine* OCD heeft ongeveer dezelfde prevalentie. Het bestand van gedragstherapeuten in drie verschillende landen is onderzocht. Voor *canine* OCD is hierbij een prevalentie van 2-5% gevonden (Denenberg et al., 2005). Bamberger en Houpt (2006) hebben onderzoek gedaan naar de verschillende diagnoses van gedragsproblemen. Hierdoor zijn er prevalentie cijfers bekend van verschillende *canine* OCD-categorieën: locomotorisch 1%, pica 1,4%, zelfmutilatie 0,5% en excessief wassen 0,4%.

Aangaande de aanvangsleeftijd is er bij *humane* OCD steeds meer bewijs dat er twee verschillende leeftijdsgroepen zijn waarbij OCD tot uiting komt; een vroege en een late manifestatie van de stoornis. Bij de vroege, pediatrie, vorm van OCD is elf jaar de gemiddelde leeftijd waarop de stoornis tot uiting komt. Bij de late, adulte, vorm van OCD is de gemiddelde leeftijd drieëntwintig jaar (Taylor, 2011a). Van alle, met *humane* OCD, aangetaste individuen heeft 30-50% de pediatrie OCD-vorm (Pauls et al., 2014). Deze pediatrie vorm komt meer voor bij mannen, de symptomen zijn heviger en heterogener, en er is meer comorbiditeit met andere psychische stoornissen. Daarnaast komt de pediatrie vorm meer voor bij eerstegraads verwanten en is moeilijker te behandelen dan adulte OCD (Rosario-Campos et al., 2001; Fontenelle et al., 2003; Taylor, 2011a). Bij *honden* is de leeftijd waarop de symptomen van OCD tot uiting komen tussen de 20,3 en 23,7 maanden (Dunham en Overall, 2002). Er is in dit onderzoek naar *canine* OCD geen associatie gevonden tussen geslacht, vruchtbaarheidsstatus of tussen de verschillende typen OCD.

6.2 Etiologie humaan

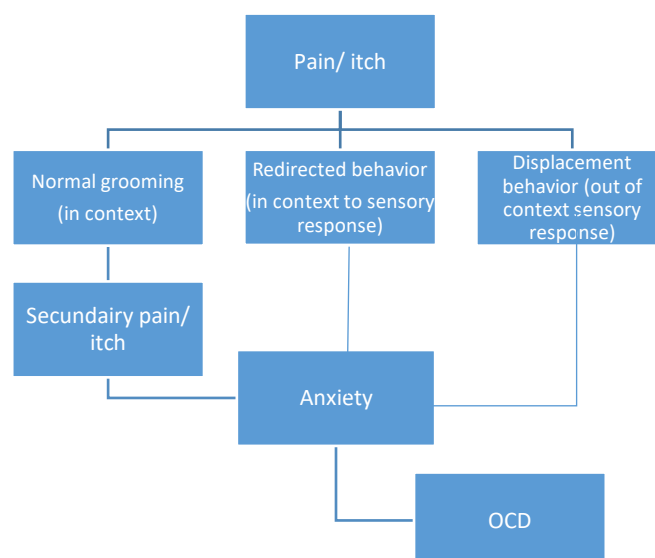
De etiologie van obsessieve compulsieve stoornis is nog steeds niet goed gekend. In *humane* studies blijkt uit de verschillende tweeling- en familieonderzoeken van de afgelopen jaren dat OCD een familiaal aspect heeft. Tweelingstudies ondersteunen de hypothese dat genen een significante rol spelen in de manifestatie van obsessieve compulsieve symptomen (van Grootheest et al., 2005; Pauls, 2008). Ook een meta-analyse van familiestudies geeft significant bewijs over de erfelijkheid van OCD: verwanten van een OCD-patiënt hebben een vier keer grotere kans op OCD dan in een gewone populatie (Bloch en Pittenger, 2010). Een genenstudie geeft ook bewijs voor dit erfelijke component van OCD. Een meta-analyse van twee GWASs, genome wide association studies, tonen aan dat het genetische component van OCD afhankelijk is van meerdere genen. Daarnaast spelen de genen uit het glutamerg-, serotonerg- en dopaminergsysteem een belangrijke rol in de expressie van OCD (Pauls et al., 2014). De analyse van tweelingstudies door Taylor (2011b) toont tevens aan dat additieve genen en omgeving een belangrijke rol spelen in de manifestatie van obsessieve compulsieve symptomen. Genetische factoren zijn voor 27-47% verantwoordelijk voor manifestatie van obsessieve symptomen, de andere 53-73% wordt veroorzaakt door omgevingsfactoren (van Grootheest et al., 2005). Deze interactie van genen en omgeving spelen een belangrijke rol in de etiologie van obsessieve compulsieve symptomen. Echter een gedeelde omgeving, zoals het delen van dezelfde familie, heeft volgens de studie van Taylor (2011b) een beperkte invloed.

In sommige gevallen lijkt de pediatrische vorm van *humane* OCD een consequentie te zijn van een streptokokkeninfectie: het PANDAS-syndroom, dit staat voor pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection (da Rocha et al., 2008; Abramowitz et al., 2009). Kinderen vertonen acute en hevige symptomen van de obsessieve compulsieve stoornis na een streptokokkeninfectie door de reactie van het immuunsysteem. Het PANDAS-syndroom zou worden veroorzaakt door een bacteriële groep A beta-hemolytische streptokokkeninfectie: GABHS. Deze streptokokkeninfectie veroorzaakt inflammatie van de basale ganglia, wat de neuropsychiatrische- en gedragsymptomen zou kunnen verklaren (Swedo et al., 1998; da Rocha et al., 2008; Abramowitz et al., 2009). Caspi et al. (2014) spreken over een p-factor, een gemeenschappelijke psychopathologie factor, bij verschillende psychische stoornissen. Deze p-factor zou de gemeenschappelijke etiologische factor kunnen zijn die aan de basis ligt van verschillende psychische stoornissen, wat de comorbiditeit binnen de psychiatrie zou kunnen verklaren (Lahey et al., 2012; Caspi et al., 2014).

6.3 Etiologie bij honden

Genen spelen ook bij *honden* een rol. Uit het onderzoek van Overall en Dunham (2002) blijkt dat wanneer er gekeken wordt naar de verschillende, met, OCD gediagnosticeerde, hondenrassen er een verband is tussen de manifestatie van het type OCD en het doel waarvoor het ras is gefokt. Bij herdershonden zijn dit bijvoorbeeld voornamelijk locomotorische symptomen, zoals staartjagen. Bij waakhonden, en andere rassen die geconcentreerd werken, zijn dit hallucinaties. Andere onderzoeken bevestigen de genetische component. Bullterriërs zijn gepredisponeerd voor staartjagen en cirkelen (Crowell-Davis, 2007; Moon-Fanelli et al., 2007). Uit het onderzoek van Goto et al. (2012), gedaan in Japan, lijkt de Shiba inu ook gepredisponeerd te zijn voor staartjagen. Dobermann pinchers lijken een predispositie te hebben voor flank- en textielzuigen (Moon-Fanelli et al., 2007). Dodman et al. (2010) heeft de genetica van flankzuigende Dobermann pinchers verder onderzocht. Hieruit blijkt dat er een relatie is tussen polymorfisme op het CDH2 gen van chromosoom 7 en het flankzuigen van de Dobermann pincher. Het chromosoom 7 locus CDH2 bevat een gen die betrokken is bij de normale ontwikkeling van glutamaat-receptoren. Honden met hevige compulsieve symptomen hebben een hogere aanwezigheid van dit risicoallel (60%) in vergelijking met honden die niet aangetast zijn (22%) (Dodman et al., 2010). Door middel van een GWAS, genome wide association studie, van Dodman et al. (2016) zijn er nog andere loci gevonden die te maken hebben met *canine* OCD. Bij dit onderzoek zijn Dobermann pinchers met OCD gebruikt. Hierbij zijn drie loci geïdentificeerd op CFA34, CFA11 en CFA16. De locus op chromosoom 34 bevat genen voor de serotonine receptor. De locus op chromosoom 11 bevat een gen dat het risico verhoogd op schizofrenie bij mensen. De laatste locus op chromosoom 16 bevat teneurin-3 dit is een modulator van de hypothalamus-hypofyse-bijnier-as, wat effect heeft op het omgaan met stress. In dit onderzoek wordt geen significante associatie gevonden met CDH2, echter hebben de zwaarst aangetaste honden wel een hogere aanwezigheid van dit risicoallel in vergelijking met de honden die matig aangetast zijn. Dit zou kunnen betekenen dat CDH2 bijdraagt aan de ergheid van de stoornis (Dodman et al., 2016).

Bij de meeste dieren uit bovenstaande onderzoeken zijn er bepaalde triggers gevonden die het gedrag veroorzaken. Bij de Dobermann pincher zijn inactiviteit, opwinding en het voorhanden hebben van textiel de drie hoofd triggers voor het flank- of textielzuigen (Moon-Fanelli et al., 2007). Het staartjagen wordt bij bullterriërs getriggerd door frustratie, een nieuwe omgeving, verminderde mentale stimulatie of door luid geluid (Moon-Fanelli et al., 2011). Volgens Goto et al. (2012) is de plek waar het dier is aangeschaft een risicofactor voor het staartjagen: honden die in een dierenwinkel worden aangeschaft hebben een hoger risico op OCD. Tiira et al. (2013) bevestigen dat er verschillende triggers kunnen zijn die OCD veroorzaken. De staartjagers in dit onderzoek zijn gemiddeld eerder van hun moeder gescheiden en hebben minder goede zorgen gehad in vergelijking met de controlegroep. Daarnaast is er een significante associatie gevonden tussen voedingssupplementen, zoals vitamines en mineralen, en OCD. De honden die deze supplementen, soms of op regelmatige basis, krijgen vertonen minder klachten. In eerste instantie is er geen verschil gevonden tussen geslacht en castratiestatus. Echter wanneer er per geslachtgroep wordt gekeken lijkt castratie bij teven een positief effect te hebben, het staartjagen verminderd hierdoor. Geslacht, activiteitsniveau, aanschafsleeftijd, tijd dat het dier alleen moet zijn, aantal volwassenen in het huishouden, voeding of geboorteplaats zijn niet van invloed op het staartjagen. Dit onderzoek werd gedaan onder Duitse herders, Bullterriërs en Staffordshire Bullterriërs. Bij deze rassen werd in dit onderzoek geen associatie gevonden tussen polymorfisme op het CDH2 gen en het staartjagen (Tiira et al., 2013). Volgens Overall (2013) kan OCD bij *honden* primair, puur endogeen, aanwezig zijn of secundair ontwikkelen ten gevolge van bijvoorbeeld jeuk of pijn, zie afbeelding 5. De jeuk- of pijnstimulus zorgt ervoor dat het dier gaat likken, wat kan lijden tot secundaire pijn of jeuk. De jeuk of pijn kan ook voor omgericht gedrag zorgen, waardoor het dier gaat likken of krabben, het gedrag is hierbij in context met de stimulus. Een andere mogelijkheid is dat het dier conflictgedrag vertoont als reactie op de pijn- of jeukstimulus, dit gedrag staat niet in context met de stimulus. Deze reacties kunnen alle drie zorgen voor angst en deze angst kan volgens Overall (2013) leiden tot secundaire OCD.



Afbeelding 5: Schematische weergave hoe secundaire OCD kan ontstaan bij honden. Een pijn of jeuk stimulus kan verschillende vormen van gedrag veroorzaken die kunnen lijden tot angst. Deze angst kan OCD-symptomen veroorzaken. Hertekend uit: Overall (2013)

7. Pathofysiologie

7.1 Pathofysiologie humaan

De pathofysiologie van OCD is ook zeer heterogeen. Er zijn verschillende hypothesen over de pathofysiologie van de obsessieve compulsieve stoornis.

7.1.1 Serotonine hypothese

De obsessieve compulsieve stoornis wordt gelinkt met een dysfunctie in het serotonine systeem van de hersenen. Echter wordt een dysfunctie van het serotonine systeem in meerdere psychiatrische stoornissen vermeld en is het niet altijd duidelijk waardoor deze stoornissen zich verschillend uiten (Abramowitz et al., 2009). Uit de meeste moleculaire beeldvormingsstudies, bijvoorbeeld PET of SPECT, met speurstoffen naar de serotonine transporter, SERT, blijkt dat er minder serotonine-transporters aanwezig zijn bij OCD. Zo toonde Stengler-Wenzke et al. (2004) door middel van SPECT, Single-photon Emission Computed Tomography, aan dat de SERT beschikbaarheid significant is verminderd in het mesencephalon en de hersenstam. Ook in de studie van Reimold et al. (2007) wordt met behulp van PET, Positron Emission Tomography, een verminderde beschikbaarheid van serotonine aangetoond bij OCD-patiënten. Deze verminderde beschikbaarheid correleerde met de ernst van de symptomen. Studies naar metabolieten van serotonine (5-HIAA) in het cerebrospinaal vocht, na uitlokking met serotonine-agonisten, hebben voor verder bewijs gezorgd dat het serotonerg-systeem betrokken is. Echter zijn de resultaten niet altijd even consistent (Stein, 2000). Een belangrijke ondersteuning voor de serotonerge-hypothese komt uit de kliniek. Verschillende onderzoeken tonen aan dat tricyclische antidepressiva, die onder meer de heropname van serotonine remmen, en de SSRI, die specifiek de heropname van serotonine remt, een verbetering kunnen geven aan de OCD-symptomen (Baumgarten and Grozdanovic, 1998; Stein, 2000). In een meta-analyse van Soomro et al. (2008) wordt het gebruik van vijf verschillende SSRI's vergeleken met een placebo. Het gebruik van deze SSRI's resulteerde in een reductie van 25% of meer van de symptomen.

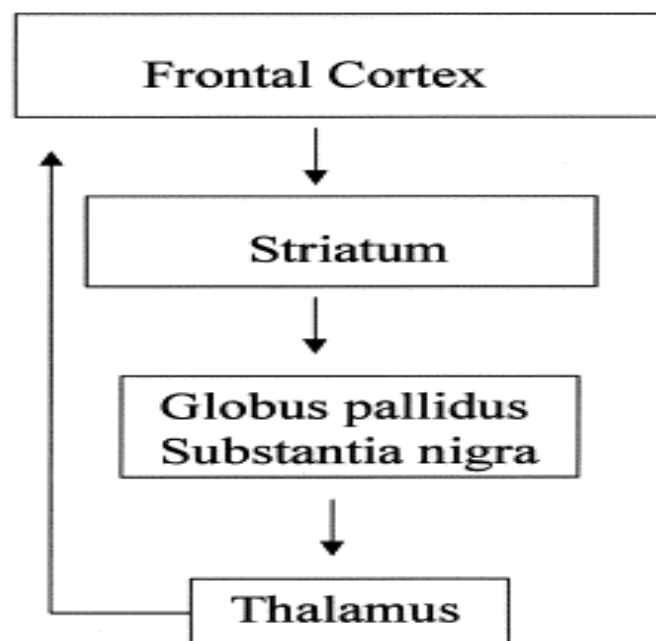
7.1.2 Dopamine- serotonine hypothese

Echter reageren niet alle patiënten op serotonine reuptake inhibitoren. Er is slechts een effectiviteit van 50-60 procent, waardoor er wordt gedacht dat andere neurochemische systemen ook een rol spelen bij OCD (Koo et al., 2010; Pittenger et al., 2011; Stein, 2000). Uit verschillende onderzoeken komt de hypothese dat behalve het serotonerg-systeem ook het dopaminerg-systeem van invloed is op OCD. Een studie van Hesse et al. (2005) toont door middel van SPECT aan dat er een significante vermindering is van dopamine-transporters, DAT, in het striatum. Daarnaast is er een vermindering van serotonine transporters, SERT, in de hersenstam, mesencephalon en thalamus aangetoond. Echter van der Wee et al. (2004) toonde door middel van SPECT aan dat er een significant hogere dopamine-transporter binding is bij patiënten met OCD in de basale ganglia in vergelijking met gezonde deelnemers. Perani et al. (2008) toont door middel van een PET-studie aan dat er dysfunctie is in zowel het serotiner- als dopaminerg-systeem bij patiënten met OCD. Er is in dit onderzoek een significante reductie gevonden van de pre- en postsynaptische serotoninereceptor en de postsynaptische dopamine-D2-receptor. Dit zou volgens Perani et al. (2008) kunnen betekenen dat er een verminderde serotonine vrijlating is en een dopamine hyperactiviteit.

Het belang van het dopaminerg-systeem blijkt ook uit andere literatuur. Positieve uitkomsten worden gezien wanneer chronische OCD-patiënten behandeld worden met dopamine antagonisten (Bloch et al., 2006; Koo et al., 2010). Daarnaast is er een grote comorbiditeit tussen het Tourette-syndroom en OCD op fenotypisch, genetisch, neurochemisch en neuroanatomisch vlak. Dit is ook een van de redenen waarom er een interactie wordt verwacht tussen het dopaminerg- en serotonergsysteem in de psychopathologie van OCD, zoals bij Tourette reeds gekend is (Koo et al., 2010).

7.1.3 Hersencircuits OCD

De frontale cortex speelt een belangrijke rol in humaan gedrag. Dysfunctie van het orbitofrontaal, mediale- en dorsolaterale prefrontale cortex is geassocieerd met verscheidene psychiatrische stoornissen. Er zijn vijf frontale-subcorticale circuits gekend. Het motorcircuit en oculomotorcircuit zijn betrokken bij motorische functies. Het dorsolateraal prefrontale-, orbitofrontale- en anteriorcingulate circuit zijn betrokken bij uitvoerende functies, sociaal gedrag en motivatie (Tekin en Cummings, 2002). Deze vijf frontale subcorticale circuits delen dezelfde anatomische structuren. Ze beginnen in de prefrontale cortex, projecteren naar het striatum en maken vervolgens connectie met de globus pallidus en substantia nigra. Hieruit wordt naar de thalamus geprojecteerd en vanuit de thalamus is er weer een connectie terug naar de frontale cortex. Op deze manier vormt elk circuit een gesloten kringloop, zie afbeelding 6.



Afbeelding 6: Vereenvoudigde weergave van het frontaal-subcorticale circuit uit: Tekin en Cummings, 2002

Studies met functionele neurobeeldvorming hebben sterk bewijs geleverd dat de psychopathologie van OCD komt door het abnormaal functioneren van specifieke frontaal-subcorticale hersencircuits (Saxena et al., 1998; Tekin and Cummings, 2002). Deze studies suggereren dat abnormaliteiten in het orbitofrontale cortex, de anterior cingulate cortex, delen van de basale ganglia en thalamus in verband staan met OCD (Saxena et al., 1998).

Een hypothese is dat OCD kan ontstaan door een onbalans tussen het directe excitatorische en het indirecte inhibitoresische pad doorheen de basale ganglia (Maia et al., 2008). Ook volgens Pittenger et al. (2011) bewijzen verschillende onderzoeken door middel van functionele en structurele neurobeeldvorming dat afwijkingen in het circuit dat de cortex, basale ganglia en thalamus onderling verbindt betrokken is bij OCD. Zij noemen dit het CSTC-circuit, oftewel het cortico-striato-thalamo-corticale circuit. Projecties binnen het circuit maken gebruik van zowel exciterende neurotransmitter glutamaat als van de remmende neurotransmitter GABA. Dopamine, serotonine, acetylcholine en histamine zijn modulerende neurotransmitters binnen dit circuit. Functionele neurobeeldvorming heeft bij patiënten met OCD metabole activiteit aangetoond in het striatum, de anterior thalamus, de anterior cingulate cortex en de orbitofrontale cortex (Pittenger et al., 2011). Een review van Menzies et al. (2008) zegt dat er bewijs is dat ook andere hersenregio's buiten het orbitofrontaal-circuit betrokken zijn bij de pathofysiologie van OCD. Er zou meer onderzoek nodig zijn naar de regionen buiten het orbitofrontaal-striatum circuit om de neurobiologische oorsprong van OCD te begrijpen (Menzies et al., 2008).

7.1.4 Glutamaat hypothese

Andere onderzoeken bewijzen dat glutamaat ontregeld is bij OCD-patiënten. Glutamaat is een neurotransmitter die binnen alle hersencircuits in het centraal zenuwstelsel een rol speelt. Verschillende glutamaat-gerelateerde genen zijn gelinkt aan OCD. Onder andere varianten van het glutamaat-transporter gen *Slc1A1* en het *SAPAP3* gen, dat glutamaat-receptoren codeert, worden geassocieerd met OCD (Pittenger et al., 2011). Er zijn verschillende hypothesen over de invloed van deze genen op OCD. Een voorbeeld is het onderzoek van Welch et al. (2007) met gemuteerde muizen zonder het *SAPAP3* gen. Het *SAPAP3* gen komt veelvuldig ter expressie in het striatum en deze mutatie resulteerde in muizen met een verhoogd angstniveau en compulsief poetsgedrag. Dit onderzoek toont aan dat disfunctie van de glutamaat-synaps angst en compulsief gedrag kunnen veroorzaken. Daarnaast kan met dit onderzoek ook de rol van het CSTC-circuit binnen OCD worden bevestigd (Welch et al., 2007). In het onderzoek van Chakrabarty et al. (2005) wordt een meting gedaan van de glutamaatlevels in het cerebraal spinaal vocht. In dit onderzoek is een significant hogere concentratie glutamaat bij OCD-patiënten gedetecteerd, zonder significant effect van leeftijd, geslacht of ernst van de aandoening. Dit onderzoek suggereert dat het glutamaat-metabolisme van OCD-patiënten verstoord is. Pittenger et al. (2006) gebruiken in hun onderzoek glutamaat-modulatoren bij therapieresistente OCD-patiënten. In dit onderzoek hebben zeven van de dertien patiënten (59%) een vermindering van 35% of meer van de OCD-symptomen.

7.1.5 Pediatrische en adulte OCD

OCD met een manifestatie op jonge leeftijd wordt het ook wel pediatrische OCD genoemd. Deze pediatrische vorm verschilt met de adulte vorm van OCD (Huyser et al., 2009; Taylor, 2011a). Deze vroege vorm van OCD komt meer voor bij mannen, kent hevigere symptomen, is heterogener en kent meer comorbiditeit (Taylor, 2011a). Verschillende onderzoeken wijzen door middel van neurologische beeldvormingstechnieken in de richting van de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel. Er is hierbij een disfunctie in het prefrontaal-striatum-thalamisch circuit ontstaan. Bij pediatrische patiënten zijn vooral de basale ganglia en thalamus betrokken. In tegenstelling tot adulte patiënten waarbij voornamelijk de caudate nucleus en de orbitofrontale cortex betrokken zijn (Huyser et al., 2009).

7.1.6. Post-partum onset OCD (PPOCD) hypothese

Uit sommige studies blijkt dat vrouwen een grotere kans hebben op het ontwikkelen van OCD na de geboorte van een kind. In het onderzoek van Uguz et al. (2007) is er een PPOCD prevalentie van 4% zes weken post-partum. Er zijn geen significante verschillen tussen de vrouwen met (N=12) of zonder (N=290) PPOCD, enkel is het ratio primipaar significant hoger. Deze bevindingen kunnen erop wijzen dat een bevalling een hoger risico geeft op het ontwikkelen van OCD voor sommige vrouwen. De etiologie van PPOCD is echter onbekend, maar sommige onderzoeken wijzen in de richting van de gonadale hormonen (Uguz et al., 2007)

7.2 Pathofysiologie honden

In de casestudie van Vermeire et al. (2010) over een Cavalier King Charles Spaniël die schaduwen najaagt worden drie verschillende scans gedaan om hersenabnormaliteiten in kaart te brengen. Een scan om de hersenperfusie in kaart te brengen, een serotonine-2A-receptor scan om afwijkingen in het serotonerg-neurotransmittersysteem te beoordelen en een dopamine-transporter, DAT, scan om het dopaminerg-neurotransmittersysteem te evalueren. Deze scans zijn gedaan door middel van SPECT. Er is geen afwijking in de hersenperfusie of bij de serotonine-2A-receptoren gevonden. Wel is er een significant hogere DAT binding gevonden, wat de rol van dopamine bij canine OCD suggereert (Vermeire et al., 2010).

In een vervolgonderzoek van Vermeire et al. (2012) ondergaan negen honden gediagnostiseerd met obsessieve compulsieve stoornis een SPECT. De resultaten zijn vergeleken met een controlegroep van vijftien normale honden. Hierbij is een lagere serotonine-2A-receptor densiteit gevonden in de bilaterale frontaal- en temporaalcortex. Dit komt overeen met de bevindingen van Perani et al. (2008) waarbij een verminderde serotonine-2A-receptor beschikbaarheid is gevonden in verschillende hersengebieden. Er zijn tevens afwijkende dopamine-transporter, DAT, ratio's gevonden in vergelijking met de controlegroep. Echter bij sommige OCD-honden zijn er verhoogde DAT-ratio's gemeten en bij andere honden verlaagde DAT-ratio's. Dit komt overeen met de tegenstrijdige bevindingen van de DAT-ratio's in de onderzoeken naar *humane*-OCD met SPECT (van der Wee et al., 2004; Hesse et al., 2005). Daarnaast is er een lagere serotonine-transporter, SERT, binding gevonden bij de OCD-honden. De bloedperfusie is ook gemeten, hierbij is een significante hypoperfusie gevonden in de subcorticale regio's bij de OCD-honden. Deze uitkomsten zijn het bewijs dat er, net zoals bij *humanaan*, een onbalans is in het serotonerg- en dopaminergsysteem bij honden met OCD (Vermeire et al., 2012). Betrokkenheid van het serotonerg systeem in OCD wordt bij honden bevestigd door de kliniek. In een onderzoek van Irimajiri et al. (2009) worden met OCD gediagnostiseerde honden behandeld met fluoxetine, een SSRI. De behandelde honden worden vergeleken met een controlegroep die een placebo toegediend krijgt. Er werd een significante verbetering van de OCD-symptomen waargenomen bij de met fluoxetine behandelde honden.

Ogata and Dodman (2011) hebben onderzoek gedaan naar structurele hersenafwijkingen bij Dobermann pinchers met OCD. Er werd bij deze honden een hoger hersen- en grijze massa volume gevonden, een lager volume grijze massa in de dorsale anterior cingulate cortex en een lager volume grijze massa in de rechter anterior insula. Daarnaast hebben deze honden een hoger fractionele anisotropie van het splenium van het corpus callosum. Deze structurele hersenafwijkingen komen volgens Ogata and Dodman (2011) overeen met de hersenafwijkingen die zijn gevonden bij *humane* OCD-patiënten.

8. Behandeling OCD

Vroege herkenning en diagnose is belangrijk voor een effectieve behandeling van *humane* OCD (Fineberg et al., 2012). Cognitieve gedragstherapie, (selectieve) serotonine reuptake inhibitoren of een combinatie van deze twee zijn de meest effectieve eerstelijnsbehandelingen voor OCD in de *humane* psychiatrie (Pauls et al., 2014). Bij *honden* is gedragstherapie en (S)SRI's, meestal in combinatie, de meest gebruikte therapie. Het meten van de ernst van de symptomen kan een hulpmiddel zijn om de effectiviteit van de behandeling op te volgen. De eerdergenoemde Y-BOCS is een vaak gebruikte beoordelingsmethode binnen de *humane* psychiatrie (Fineberg et al., 2012; Goodman et al., 2014).

8.1 Gedragstherapie

Gedragstherapie is een effectieve behandelingsmethode voor *humane* OCD. Een voorbeeld van cognitieve gedragstherapie dat volgens de literatuur positieve resultaten geeft is ERP, exposure en response preventie. Hierbij wordt er een hiërarchische lijst gemaakt van situaties die angst opwekken en waarbij compulsies vertoond worden. Vervolgens wordt de patiënt op verschillende manieren blootgesteld aan deze angsten totdat de ergste angsten getolereerd worden (Abramowitz, 2006; McKay et al., 2015). Een ander voorbeeld van gedragstherapie is cognitieve therapie, CT. Hierbij wordt ervan uitgegaan dat bepaalde dysfunctionele gedachten het problematisch gedrag veroorzaakt. Identificatie van deze dysfunctionele cognitieve processen zijn het doel van deze therapie (McKay et al., 2015). Volgens Abramowitz (2006) is het bewezen dat ERP de effectiefste vorm van gedragstherapie is, op korte en lange termijn.

In een aantal studies over OCD bij *honden* wordt er behalve medicatie ook een bepaalde vorm van gedragstherapie toegepast. Schneider et al. (2009) gebruiken hiervoor de volgende methode: het vermijden van gekende triggers, vermijden straffen, dagelijks extra beweging, voorspelbaarheid in het leven van het dier, gehoorzaamheidstraining en het verrijken van de omgeving van het dier. De gedragstherapie die Overall (2013) aanraadt bestaat uit twee delen. Allereerst kan het zogeheten 'protocol of deference' worden gebruikt, een passieve vorm van gedragsmodificatie. Hiermee wordt een basis gelegd voor goede gedragsinteracties tussen mens en dier. De hond wordt geleerd kalm en afwachtend open te staan voor de informatie die zijn eigenaar geeft, er volgen instructies, aandacht en beloning. De eigenaar moet leren om realistische verwachtingen van het dier te hebben en om duidelijk, kalm en vriendelijk te communiceren. De kern van dit protocol is duidelijke communicatie, niet straffen en het negeren van ongewenst gedrag.

De volgende stap is de gedragsmodificatie. Dit is het 'protocol for relaxation'. Het dier wordt nieuw gedrag geleerd dat het compulsieve gedrag kan inhiberen. Het dier leert te ontspannen en leert dat het controle heeft over zijn eigen gedrag. Daarnaast worden er nieuwe regels aangeleerd waarmee de tekenen van het compulsieve gedrag vervangen kunnen worden (Overall, 2013). 'Management' volgens Overall (2013) een belangrijk onderdeel van de behandeling. Hiermee wordt bedoeld dat de eigenaar de situaties waarbij het gedrag wordt getriggerd leert herkennen, begrijpen en hierop kan anticiperen. Hall et al. (2015) hebben onderzocht welke omgevingsfactoren repetitief gedrag kunnen bekrachtigen. Het wegnemen of veranderen van deze factoren zorgt voor een afname van het probleemgedrag bij alle (N=3) honden die zijn gebruikt in dit onderzoek.

8.2 Psychofarmaca

Serotonine re-uptake inhibitoren zijn zowel bij *humane*- als *canine* OCD de meest voor de hand liggende psychofarmaca. Uit de literatuur blijkt dat er naast (S)SRI's steeds meer, soms aanvullende, behandelopties zijn voor OCD op medicamenteus gebied.

8.2.1 Serotonine re-uptake inhibitoren

In de *humane* psychiatrie zijn serotonine re-uptake inhibitoren de eerstelijns keuze voor de behandeling van obsessieve compulsieve stoornissen (Stein et al., 2012). Meta-analyses van placebogecontroleerde studies geven aan dat tricyclische antidepressiva, zoals clomipramine, en SSRI's, zoals citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertaline, effectief zijn voor acute behandeling van OCD (Bandelow et al., 2008). Al vijftig jaar wordt clomipramine gebruikt voor de behandeling van OCD. Clomipramine is een tricyclisch antidepressivum, TCA, dat onder andere de heropname van serotonine inhibeert. Dit is het eerste effectieve product dat gevonden werd voor de behandeling van OCD (Hirschtritt et al., 2017). Volgens Hirschtritt et al. (2017) is clomipramine nog steeds effectiever dan SSRI's voor de behandeling van *humane* OCD.

Bij de behandeling van *canine* OCD wordt ook clomipramine gebruikt. Hewson et al. (1998) hebben in een onderzoek *honden* vier weken behandeld met clomipramine waarbij de symptomen significant afnamen. Echter de behandeling van vier weken was niet curatief. In de casestudie van Vermeire et al. (2010) wordt een Cavalier King Charles Spaniël die schaduwen jaagt behandeld met clomipramide. Het schaduwjagen verdween bijna compleet na een behandeling van drie weken. Twee maanden na behandeling is de SPECT herhaald waaruit bleek dat de DAT ratio's bijna genormaliseerd waren. Deze normalisatie kan volgens Vermeire et al. (2010) komen door het directe effect van clomipramine op het dopaminergsysteem, een minimale inhibitie van het dopaminergsysteem, of door een indirecte wisselwerking tussen serotonine en dopamine. In de studie van Overall en Dunham (2002) wordt een grotere afname van de OCD-symptomen gezien bij *honden* behandeld met clomipramine wanneer dit wordt vergeleken met een andere TCA, amitriptyline. Selectieve serotonine re-uptake inhibitoren, SSRI's, worden ook gebruikt voor de behandeling van OCD bij *honden*. Volgens Overall (2013) zijn fluoxetine, fluvoxamin, paroxetine en sertaline de geschikte SSRI's voor *honden*. Irimajiri et al. (2009) hebben fluoxetine getest bij OCD-*honden*. Hierbij is een significante verbetering van de OCD-symptomen waargenomen in vergelijking met de controlegroep. Aan het einde van de studie was er een verbetering van de symptomen bij 70% van de honden behandeld met fluoxetine. Tijdens deze studie is er aanvullend geen gedragstherapie gedaan om enkel het effect van de fluoxetine vast te stellen (Irimajiri et al., 2009). Er is geen verschil in werkzaamheid tussen clomipramine of een SSRI gevonden bij *honden*. In een vergelijking van clomipramine en fluoxetine, gebruikt voor de behandeling van staartjagers, is geen verschil in effectiviteit gevonden (Yalcin, 2010).

8.2.2 Antipsychotica

In de *humane* psychiatrie reageert 50-60% niet op de behandeling met enkel (S)SRI's (Stein, 2000; Koo et al., 2010; Pittenger et al., 2011). Een optie is deze patiënten te behandelen met een (S)SRI in combinatie met een andere vorm van psychofarmaca. Frequent wordt bij *humane* OCD een antipsychotica gebruikt als aanvulling op de (S)SRI-behandeling (Dold et al., 2015). In een meta-analyse worden verschillende antipsychotica in combinatie met SRI's onderzocht. Hieruit blijkt dat aripiprazole, haloperidol en risperidone een significante verbetering geven van de OCD-symptomen in vergelijking met de controlegroep (Bloch et al.,

2006; Dold et al., 2015). Dit is mogelijk te verklaren door een hogere D2-dopamine receptor affiniteit van deze antipsychotica (Bloch et al., 2006). Het gebruik en effectieve dosissen van antipsychotica bij *honden* is niet goed gekend en onderzocht. Daarnaast zouden antipsychotica ongewenste bijwerkingen kunnen veroorzaken bij dieren (Crowell- Davies, 2009; Luescher, 2009).

8.2.3 Glutamaat modulators

Uit de literatuur blijkt dat behalve het serotonerg- en dopaminerge-systeem ook het glutamaat systeem betrokken kan zijn bij de pathofysiologie van OCD. Memantine is een NMDA-antagonist die invloed heeft op het glutamaatsysteem. Een aantal onderzoeken geven positieve resultaten wanneer memantine wordt toegevoegd aan de behandeling van *humane* OCD (Aboujaoude et al., 2009; Stewart et al., 2010). Ook riluzole, een product dat glutamaat moduleert, geeft een positief resultaat in de afname van OCD-symptomen (Coric et al., 2005; Pittenger et al., 2015).

Memantine is in combinatie met en zonder fluoxetine onderzocht bij compulsieve *honden*. Dit onderzoek gaf ook veelbelovende resultaten. Er is een reductie van 64% van de ernst van de symptomen aangetoond (Schneider et al., 2009). Daarnaast is er een mogelijke synergistische werking gevonden tussen memantine en fluoxetine in een onderzoek met muizen, deze combinatietherapie zou een effectieve behandeling kunnen worden voor OCD (Wald et al., 2009).

8.3 Neuromodulatie

Dankzij farmacologische- en gedragstherapie kunnen veel patiënten geholpen worden. In de *humane* psychiatrie reageert echter 10% niet op de ingezette behandeling. Neuromodulatie kan de oplossing zijn voor deze patiënten. Neuromodulatie zorgt voor stimulatie van specifieke hersengebieden. Hiervoor zijn verschillende technieken bekend namelijk elektroconvulsie therapie (ECT), transcraniale directe current stimulatie (tDCS), repetitieve transcraniale magnetische stimulatie (rTMS) en diepe hersenstimulatie (DBS). Er zijn nog geen onderzoeken die uitwijzen dat ECT en tDCS effectief zijn voor de behandeling van OCD (Bais et al., 2014).

rTMS is een niet invasieve modulatie techniek waarbij door snelle veranderingen in electromagnetische velden corticale en subcorticale gebieden kunnen worden gestimuleerd. Hierbij worden meestal lage frequenties gebruikt als inhibitorisch en hoge frequenties als excitatorisch (Berlim et al., 2013). Volgens de literatuuranalyse van Berlim et al. (2013) kan rTMS effectief kan zijn voor de behandeling van OCD wanneer de orbitofrontale cortex en de supplementaire motorische schors worden gestimuleerd. In een recent onderzoek van Dunlop et al. (2016) wordt met behulp van rTMS stimulatie van de dorsomediale prefrontale cortex een verbetering van 50% op de Y-BOCS schaal gevonden bij 50% van de studieobjecten. Volgens Bias et al (2014) is het lastig om conclusies te trekken uit verschillende studies met rTMS, omdat deze studies onder zeer verschillende omstandigheden zijn gedaan. Hierdoor kunnen er tegenstrijdige uitkomsten worden gevonden over de effectiviteit van rTMS bij de behandeling van OCD.

Er zijn nog geen onderzoeken gedaan naar het effect van rTMS bij *canine* OCD. Recent is er onderzoek gedaan naar het gebruik van rTMS bij gezonde *honden*. In dit onderzoek is de frontale cortex gestimuleerd waarna een verbeterde perfusie is gevonden (Dockx et al., 2018). In een casestudie van Dockx (2018) wordt daarnaast een significante verbetering in het angstig en agressief gedrag gezien van een *hond* na rTMS stimulatie van de frontale cortex.

Een andere oplossing voor therapieresistente *humane* OCD-patiënten kan diepe hersenstimulatie, DBS, zijn. Dit is een neurochirurgische behandeling waarbij er door middel van elektroden elektrische impulsen naar specifieke hersengebieden worden gestuurd (de Koning et al., 2011). Volgens Bais et al. (2014) geeft DBS een verbetering van 21-75% van de OCD-symptomen bij 60% van de patiënten. Ondanks dat dit een invasieve techniek is, geeft DBS een langdurig verbeterd resultaat met weinig bijwerkingen. Er zijn geen onderzoeken gevonden die het gebruik van DBS bij *honden* beschrijven.

Discussie

De obsessieve compulsieve stoornis is een heterogene stoornis. Zowel in de *humane psychiatrie* als in de *diergeneeskunde* wordt men geconfronteerd met het probleem van classificatie en comorbiditeit. Het lijkt voor de hand te liggen dat het transdiagnostische model ideaal is voor universeel gebruik. Dit is echter lastig te implementeren. Slechts enkele procenten van de patiënten wereldwijd kunnen onderworpen worden aan genetisch en beeldvormend onderzoek terwijl de op DSM gebaseerde diagnostiek door alle klinici gekend is en daardoor wereldwijd toegepast wordt. Tot op heden zijn de indicaties voor behandelingen, medicamenteus en niet-medicamenteus, steeds gebaseerd op een DSM-categorisatie. Dit kan niet zo maar ingewisseld worden voor een indeling op basis van “biosignatures”. Van Amelsvoort (2018) pleit dan ook om de transdiagnostische benadering als aanvulling op de stoornisspecifieke benadering te gebruiken. Langzaam aan, en dit is al het feit in DSM-5, zal DSM de categoriën introduceren op basis van “biosignatures” op basis van field-trials met beide parallele diagnostische modellen (Kraemer et al., 2010).

In hoeverre is stereotiep gedrag te onderscheiden van obsessief compulsief gedrag bij honden? Stereotiep gedrag wordt omschreven als het herhalen van dezelfde motorische beweging zonder dat dit gedrag een doel heeft (Garner, 2006; Tynes and Sinn, 2014). Compulsief gedrag is gedrag dat oorspronkelijk een doel heeft, compulsief gedrag ontstaat door fixatie op dit doel (Luescher, 2009; Tynes and Sinn, 2014). Sommige compulsieve gedragingen kunnen zeer complex zijn, waarbij fixatie op een doel te herkennen is in het compulsieve gedrag. Echter wanneer er bijvoorbeeld wordt gekeken naar staartjagen, gaat het hier dan om een fixatie of herhaald het dier gewoon hetzelfde motorische patroon? Ook in de literatuur is niet altijd consensus of de hond stereotiep gedrag, compulsief gedrag of obsessief compulsief gedrag vertoont (Low, 2003; Luescher, 2004; Luescher, 2009; Overall, 2000; Overall, 2013).

De vraag is ook in hoeverre de eigenaar het compulsieve gedrag van de hond als problematisch beschouwd. Het najagen van de staart wordt in veel gevallen gezien als normaal gedrag. Burn (2011) heeft door middel van YouTube filmpjes geprobeerd de reactie van de mens op staartjagers te onderzoeken. Bij een derde van de filmpjes worden klinische symptomen van compulsief gedrag waargenomen. Het probleemgedrag wordt niet opgemerkt door de maker van de video of door de personen die reageren op de video. De reactie in de filmpjes op het gedrag is gelach of aanmoediging. Daarnaast wordt het gedrag veelal omschreven als grappig, gek, schattig of dom. Mensen die reageren op de filmpjes vinden het gedrag vooral grappig of schattig.

Het is belangrijk dat er een volledige medische opwerking wordt gedaan van een hond die compulsieve klachten vertoont voordat er sprake kan zijn van een obsessieve compulsieve stoornis. Frank (2013) stelt de kritische noot dat er bij sommige onderzoeken naar *canine* OCD geen goede medische opwerking is gedaan van de met OCD gediagnosticeerde honden. Vliegheppen wordt vaak beschreven als een type van *canine* OCD (Overall en Dunham, 2002; Luescher, 2009). Frank et al. (2012) hebben een medische opwerking gedaan van honden die vliegheppen. Hierbij werden er verschillende onderliggende medische condities gevonden, waaronder gastro-intestinale problemen.

Zowel in de *humane* als *canine* literatuur worden er tegenstrijdige resultaten gevonden bij de verschillende beeldvormingsstudies. In deze beeldvormingsstudies worden verschillende tracers gebruikt en verschillende hersengebieden, zogeheten ROI's, onderzocht. Het is moeilijk om aan de hand van deze onderzoeken tot een eenduidige conclusie te komen. Wanneer er gekeken wordt naar andere ROI's of wanneer er andere tracers gebruikt worden in het onderzoek kunnen er ook geen afwijkingen worden gevonden in het serotonerg- of dopaminerg-systeem. Een voorbeeld hierbij is het onderzoek van Simpson et al. (2011) waarbij er geen afwijkingen in de serotonine 2A receptor beschikbaarheid is gevonden bij OCD-patiënten. Bij *honden* zijn er tegenstrijdige resultaten gevonden in dopamine transporter, DAT, ratio's. Deze oorzaak van deze verschillende dopamine transporter ratio's die in het onderzoek van Vermeire et al. (2012) kan de heterogeniteit van OCD zijn. Echter het vergelijken van gelijkwaardige compulsies, bijvoorbeeld schaduwjagers, resulteerde niet in overeenkomende DAT ratio's. Dit komt overeen met de tegenstrijdige resultaten die zijn gevonden bij *humane* SPECT-studies naar de dopamine-transporter. Het onderzoek van Hesse et al. (2005) toonde een verminderde DAT binding aan terwijl het onderzoek van van der Wee et al. (2004) een verhoogde DAT binding aantoonde bij OCD patiënten. De onderzoeken tonen wel aan dat het dopaminerg-systeem mogelijks betrokken is bij de pathofysiologie van OCD.

In de *humane* psychiatrie is het gebruik van psychofarmaca een veelvuldig toegepaste behandeling. Het is onbekend in hoeverre psychofarmaca daadwerkelijk gebruikt worden binnen de *diergeneeskunde* in België en Nederland. Een onderzoek van Kaur et al. (2016), naar het gebruik van fluoxetine onder dierenartsen in de Verenigde Staten en Canada, beschrijft dat 83% van de dierenartsen fluoxetine voorschrijft wanneer er gedragsproblemen worden geconstateerd bij honden en/of katten. In de Verenigde Staten is fluoxetine geregistreerd voor het gebruik bij angststoornissen, maar het wordt off-label ook voor andere gedragsstoornissen gebruikt.

In deze vergelijking tussen *humane* OCD en *canine* OCD worden een aantal verschillen gevonden, maar ook veel overeenkomsten. In de humane psychiatrie wordt gebruik gemaakt van een uniform classificatiesysteem, de DSM, als hulpmiddel bij het stellen van een diagnose. Binnen de *diergeneeskunde* is er geen consistentie over de terminologie van gedragsproblemen en een universeel classificatiesysteem ontbreekt. Heterogeniteit en comorbiditeit is een probleem die in beide gebieden gekend zijn. Het transdiagnostisch denken, kan van toegevoegde waarde zijn, omdat men hierbij op een andere manier naar gedragsproblemen kijkt. Er zijn vele hypothesen over de pathofysiologie van OCD, maar betrokkenheid van het serotonerg- en dopaminerg-systeem lijkt door de gunstige effecten van psychofarmaca en door verschillende beeldvormingsstudies het meest bewezen. Zowel bij *humane*- als *canine* -OCD zijn (selectieve) serotonine re-uptake inhibitoren, al dan niet in combinatie met gedragstherapie, dan ook de eerste keuze bij behandeling.

Waar antipsychotica in de humane psychiatrie een goede aanvulling lijkt te zijn bij refractorische *humane* patiënten, is er geen literatuur bekend met positieve uitkomsten bij *honden*. De ongewenste bijwerkingen lijken hiervan de oorzaak te zijn (Crowell- Davies, 2009; Luescher, 2009).

Uit de literatuur blijkt dat glutamaat ook betrokken kan zijn bij OCD. Het onderzoek van Dodman (2011) spreekt over een afwijking van het CDH2 locus bij flankzuigende Dobermann pinchers, CDH2 zou van invloed zijn op de glutamaat-receptoren. Uit de kliniek komen ook positieve reacties op het gebruik van glutamaatmodulatoren bij zowel de *mens* als de *hond* (Pittenger et al., 2006; Aboujaoude et al., 2009; Schneider et al., 2009; Stewart et al., 2010). Glutamaatmodulatoren lijken voor beide vormen van OCD een mogelijks goede aanvulling te zijn op (S)SRI's bij patiënten die onvoldoende resultaat hebben bij het gebruik van enkel (S)SRI's. Neuromodulatie kan bij *humane* OCD een oplossing zijn voor onbehandelbare patiënten. Hier wordt bij *canine* OCD nog geen gebruik van gemaakt. Het niet invasieve rTMS zou mogelijks een aanvullende behandelmethode kunnen zijn, maar hiernaar moet nog verder onderzoek gedaan worden.

Referentielijst

- Aboujaoude, E., Barry, J.J., Gamel, N., 2009. Memantine Augmentation in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder An Open-Label Trial. *J Clin Psychopharm* 29, 51-55.
- Abramowitz, J.S., 2006. The psychological treatment of obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiat* 51, 407-416.
- Abramowitz, J.S., Taylor, S., McKay, D., 2009. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* (London, England) 374, 491-499.
- American Psychiatric Association, K., 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. American Psychiatric Association Publishing.
- APA, 2018. DSM history. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/history-of-the-dsm> (accessed 20/04/2018).
- AVMA, 2018. Human-Animal bond. <https://www.avma.org/KB/Resources/Reference/human-animal-bond/Pages/Human-Animal-Bond-AVMA.aspx> (accessed 07/04/2018).
- Bais, M., Figeo, M., Denys, D., 2014. Neuromodulation in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 37, 393-413.
- Bamberger, M., Houpt, K.A., 2006. Signalment factors, comorbidity, and trends in behavior diagnoses in cats: 736 cases (1991-2001). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 229, 1602-1606.
- Bandelow, B., Zohar, J., Hollander, E., Kasper, S., Moller, H.J., Allgulander, C., Ayuso-Gutierrez, J., Baldwin, D., Bunevicius, R., Cassano, G., Fineberg, N., Gabriels, L., Hindmarch, I., Kaiya, H., Klein, D.F., Lader, M., Lecrubier, Y., Lepine, J.P., Liebowitz, M.R., Lopez-Ibor, J.J., Marazziti, D., Miguel, E.C., Oh, K.S., Preter, M., Rupprecht, R., Sato, M., Starcevic, V., Stein, D.J., van Ameringen, M., Vega, J., Guideli, W.T.F.T., 2008. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders - First Revision. *World J Biol Psychia* 9, 248-312.
- Baumgarten, H.G., Grozdanovic, Z., 1998. Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*, 13-20.
- Berlim, M.T., Neufeld, N.H., Van den Eynde, F., 2013. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *Journal of Psychiatric Research* 47, 999-1006.
- Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Kelmendi, B., Coric, V., Bracken, M.B., Leckman, J.F., 2006. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 11, 622-632.
- Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Rosario, M.C., Pittenger, C., Leckman, J.F., 2008. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 165, 1532-1542.
- Bloch, M.H., Pittenger, C., 2010. The Genetics of Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Psychiatry Rev* 6, 91-103.
- Buckholtz, J.W., Meyer-Lindenberg, A., 2012. Psychopathology and the human connectome: toward a transdiagnostic model of risk for mental illness. *Neuron* 74, 990-1004.
- Burn, C.C., 2011. A vicious cycle: a cross-sectional study of canine tail-chasing and human responses to it, using a free video-sharing website. *PLoS One* 6, e26553.
- Case, L., 2008. ASAS CENTENNIAL PAPER: Perspectives on domestication: The history of our relationship with man's best friend. *J Anim Sci* 86, 3245-3251.

Caspi, A., Houts, R.M., Belsky, D.W., Goldman-Mellor, S.J., Harrington, H., Israel, S., Meier, M.H., Ramrakha, S., Shalev, I., Poulton, R., Moffitt, T.E., 2014. The p Factor: One General Psychopathology Factor in the Structure of Psychiatric Disorders? *Clinical psychological science : a journal of the Association for Psychological Science* 2, 119-137.

Chakrabarty, K., Bhattacharyya, S., Christopher, R., Khanna, S., 2005. Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology* 30, 1735-1740.

Collisson, B., 2015. Farewell to Fido: pet owners' commitment and relinquishment of companion animals. *American Journal of Applied Psychology* 3, 27-33.

Coric, V., Taskiran, S., Pittenger, C., Wasyluk, S., Mathalon, D.H., Valentine, G., Saks, J., Wu, Y.T., Gueorguieva, R., Sanacora, R., Malison, R.T., Krystal, J.H., 2005. Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label trial. *Biol Psychiat* 58, 424-428.

Crowell-Davies, S.L., Landsberg, G.M., 2009. Pharmacology and pheromone therapy, In: *BSAVA manual of canine and feline behavioural medicine*, second ed. BSAVA, Waterwells, pp. 245-258.

Crowell-Davis, S.L., 2007. Stereotypic behavior and compulsive disorder. *Comp Cont Educ Pract* 29, 625-628.

Cuthbert, B.N., Insel, T.R., 2013. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC medicine* 11, 126.

da Rocha, F.F., Correa, H., Teixeira, A.L., 2008. Obsessive-compulsive disorder and immunology: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32, 1139-1146.

Davies, S.L.C.-. 2007. Stereotypic behavior and compulsive disorder.

de Koning, P.P., Figeo, M., van den Munckhof, P., Schuurman, P.R., Denys, D., 2011. Current status of deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a clinical review of different targets. *Curr Psychiatry Rep* 13, 274-282.

Denenberg, S., Landsberg, G.M., Horwitz, D., Seksel, K., 2005. A comparison of cases referred to behaviorists in three different countries. *Current Issues and Research in Veterinary Behavioral Medicine*, 56-62.

Diesel, G., Brodbelt, D., Pfeiffer, D.U., 2010. Characteristics of Relinquished Dogs and Their Owners at 14 Rehoming Centers in the United Kingdom. *Journal of Applied Animal Welfare Science* 13, 15-30.

Dockx, R., Baeken, C., Duprat, R., De Vos, F., Saunders, J.H., Polis, I., Audenaert, K., Peremans, K., 2018. Changes in canine cerebral perfusion after accelerated high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (HF-rTMS): A proof of concept study. *Veterinary Journal* 234, 66-71.

Dockx, R., Peremans, K., Smolders, I., Van Eeckhaut, A., Vlerick, L., Polis, I., Saunders, J., Baecken, C., 2018. TMS improves anxious aggressive behaviour in dogs: a case study.

Dodman, N.H., Ginns, E.I., Shuster, L., Moon-Fanelli, A.A., Galdzicka, M., Zheng, J.S., Ruhe, A.L., Neff, M.W., 2016. Genomic Risk for Severe Canine Compulsive Disorder, a Dog Model of Human OCD. *Int J Appl Res Vet M* 14, 1-18.

Dodman, N.H., Karlsson, E.K., Moon-Fanelli, A., Galdzicka, M., Perloski, M., Shuster, L., Lindblad-Toh, K., Ginns, E.I., 2010. A canine chromosome 7 locus confers compulsive disorder susceptibility. *Molecular Psychiatry* 15, 8-10.

Dold, M., Aigner, M., Lanzenberger, R., Kasper, S., 2015. Antipsychotic Augmentation of Serotonin Reuptake Inhibitors in Treatment-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: An Update Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 18.

Dunlop, K., Woodside, B., Olmsted, M., Colton, P., Giacobbe, P., Downar, J., 2016. Reductions in Cortico-Striatal Hyperconnectivity Accompany Successful Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder with Dorsomedial Prefrontal rTMS. *Neuropsychopharmacology* 41, 1395-1403.

Eilam, D., Zor, R., Szechtman, H., Hermesh, H., 2006. Rituals, stereotypy and compulsive behavior in animals and humans. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 30, 456-471.

Fatjo, J., Ruiz-de-la-Torre, J.L., Manteca, X., 2006. The epidemiology of behavioural problems in dogs and cats: a survey of veterinary practitioners. *Anim Welfare* 15, 179-185.

FEDIAF, 2017. Facts & Figures 2016 (accessed 10/04 2018).

Fineberg, N.A., Brown, A., Reghunandan, S., Pampaloni, I., 2012. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychoph* 15, 1173-1191.

Fontenelle, L.F., Mendlowicz, M.V., Marques, C., Versiani, M., 2003. Early- and late-onset obsessive-compulsive disorder in adult patients: an exploratory clinical and therapeutic study. *Journal of psychiatric research* 37, 127-133.

Frank, D., 2013. Repetitive behavior in cats and dogs: Are they really a sign of obsessive-compulsive disorders (OCD)? *The canadian veterinarian journal* 54, 129- 131.

Frank, D., Belanger, M.C., Becuwe-Bonnet, V., Parent, J., 2012. Prospective medical evaluation of 7 dogs presented with fly biting. *Can Vet J* 53, 1279-1284.

Fullana, M.A., Vilagut, G., Rojas-Farreras, S., Mataix-Cols, D., de Graaf, R., Demyttenaere, K., Haro, J.M., de Girolamo, G., Lepine, J.P., Matschinger, H., Alonso, J., investigators, E.S.M., 2010. Obsessive-compulsive symptom dimensions in the general population: results from an epidemiological study in six European countries. *Journal of affective disorders* 124, 291-299.

Garner, J., 2006. Perseveration and stereotypy systems-level insights from clinical psychology, In: *Stereotypic animal behavior: fundamentals and applications to welfare*. Cabi Publishing, pp. 121-147.

Gillan, C.M., Fineberg, N.A., Robbins, T.W., 2017. A trans-diagnostic perspective on obsessive-compulsive disorder. *Psychological medicine* 47, 1528-1548.

Goodman, W.K., Grice, D.E., Lapidus, K.A., Coffey, B.J., 2014. Obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric clinics of North America* 37, 257-267.

Goto, A., Arata, S., Kiyokawa, Y., Takeuchi, Y., Mori, Y., 2012. Risk factors for canine tail chasing behaviour in Japan. *Veterinary Journal* 192, 445-448.

Grant, J.E., 2014. Clinical practice: Obsessive-compulsive disorder. *The New England journal of medicine* 371, 646-653.

Hall, N.J., Protopopova, A., Wynne, C.D.L., 2015. The role of environmental and owner-provided consequences in canine stereotypy and compulsive behavior. *J Vet Behav* 10, 24-35.

Hesse, S., Muller, U., Lincke, T., Barthel, H., Villmann, T., Angermeyer, M.C., Sabri, O., Stengler-Wenzke, K., 2005. Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiat Res-Neuroim* 140, 63-72.

Hewson, C.J., Luescher, U.A., Parent, J.M., Conlon, P.D., Ball, R.O., 1998. Efficacy of clomipramine in the treatment of canine compulsive disorder. *J Am Vet Med Assoc* 213, 1760-1766.

Hines, L.M., 2003. Historical perspectives on the human-animal bond. *Am Behav Sci* 47, 7-15.

Hirschtritt, M.E., Bloch, M.H., Mathews, C.A., 2017. Obsessive-Compulsive Disorder Advances in Diagnosis and Treatment. *Jama-J Am Med Assoc* 317, 1358-1367.

Haupt, K.A., 2006. Terminology Think Tank: Terminology of aggressive behavior. *J Vet Behav* 1, 39-41.

Huyser, C., Veltman, D.J., de Haan, E., Boer, F., 2009. Paediatric obsessive-compulsive disorder, a neurodevelopmental disorder? Evidence from neuroimaging. *Neurosci Biobehav Rev* 33, 818-830.

Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D.S., Quinn, K., Sanislow, C., Wang, P., 2010. Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *The American journal of psychiatry* 167, 748-751.

Irimajiri, M., Luescher, A.U., Douglass, G., Robertson-Plouch, C., Zimmermann, A., Hozak, R., 2009. Randomized, controlled clinical trial of the efficacy of fluoxetine for treatment of compulsive disorders in dogs. *Javma-J Am Vet Med A* 235, 705-709.

Jongedijk, R.A., 2001. Psychiatrische diagnostiek en het dsm-systeem Een kritisch overzicht. *Tijdschrift voor psychiatrie* 43, 309-319.

Kaur, G., Voith, V.L., Schmidt, P.L., 2016. The use of fluoxetine by veterinarians in dogs and cats: a preliminary survey. *Vet Rec Open* 3, e000146.

Keeling, L., Jensen, P., 2009. Abnormal behaviour, stress and welfare. CAB international, Boston, pp. 85-101.

Koo, M.S., Kim, E.J., Roh, D., Kim, C.H., 2010. Role of dopamine in the pathophysiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother* 10, 275-290.

Kraemer, H.C., Kupfer, D.J., Narrow, W.E., Clarke, D.E., Regier, D.A., 2010. Moving toward DSM-5: the field trials. *Am J Psychiatry* 167, 1158-1160.

Krueger, R.F., Eaton, N.R., 2015. Transdiagnostic factors of mental disorders. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* 14, 27-29.

Kwan, J.Y., Bain, M.J., 2013. Owner Attachment and Problem Behaviors Related to Relinquishment and Training Techniques of Dogs. *Journal of Applied Animal Welfare Science* 16, 168-183.

Lahey, B.B., Applegate, B., Hakes, J.K., Zald, D.H., Hariri, A.R., Rathouz, P.J., 2012. Is There a General Factor of Prevalent Psychopathology During Adulthood? *J Abnorm Psychol* 121, 971-977.

Lopez, S.J., Edwards, L.M., Pedrotti, J.T., Prosser, E.C., Larue, S., Spalitto, S.V., Ulven, J.C., 2006. Beyond the DSM-IV: Assumptions, alternatives, and alterations. *J Couns Dev* 84, 259-267.

Low, M., 2003. Stereotypies and behavioural medicine: confusions in current thinking. *Aust Vet J* 81, 192-198.

Luescher, A., 2009. Repetitive and compulsive behaviour in dogs and cats, In: *Canine and feline behavioural medicine*, second ed. British Small Animal Veterinary Association, Gloucester, pp. 236-244.

Luescher, A.U., 2004. Diagnosis and management of compulsive disorders in dogs and cats. *Clin Tech Small an P* 19, 233-239.

Maia, T.V., Cooney, R.E., Peterson, B.S., 2008. The neural bases of obsessive-compulsive disorder in children and adults. *Dev Psychopathol* 20, 1251-1283.

Mataix-Cols, D., Rosario-Campos, M.C., Leckman, J.F., 2005. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 162, 228-238.

McConnell, A.R., Brown, C.M., Shoda, T.M., Stayton, L.E., Martin, C.E., 2011. Friends With Benefits: On the Positive Consequences of Pet Ownership. *J Pers Soc Psychol* 101, 1239-1252.

McHugh, P.R., 2005. Striving for coherence: psychiatry's efforts over classification. *JAMA* 293, 2526-2528.

McKay, D., Sookman, D., Neziroglu, F., Wilhelm, S., Stein, D.J., Kyrios, M., Matthews, K., Veale, D., 2015. Efficacy of cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder. *Psychiat Res* 227, 104-113.

Menzies, L., Chamberlain, S.R., Laird, A.R., Thelen, S.M., Sahakian, B.J., Bullmore, E.T., 2008. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 32, 525-549.

Moon-Fanelli, A.A., Dodman, N.H., Cottam, N., 2007. Blanket and flank sucking in Doberman Pinschers. *J Am Vet Med Assoc* 231, 907-912.

Moon-Fanelli, A.A., Dodman, N.H., Famula, T.R., Cottam, N., 2011. Characteristics of compulsive tail chasing and associated risk factors in Bull Terriers. *J Am Vet Med Assoc* 238, 883-889.

NICE, N.C.C.f.m.h., 2006. Obsessive compulsive disorder: core interventions in the treatment of obsessive-compulsive disorder and body dysmorphic disorder, North Hampshire, p. 350.

Ogata, N., Dodman, N.H., 2011. The use of clonidine in the treatment of fear-based behavior problems in dogs: An open trial. *J Vet Behav* 6, 130-137.

Overall, K.L., 2000. Natural animal models of human psychiatric conditions: assessment of mechanism and validity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 24, 727-776.

Overall, K.L., 2013. *Manual of clinical behavioral medicine for dogs and cats*. Elsevier.

Overall, K.L., Dunham, A.E., 2002. Clinical features and outcome in dogs and cats with obsessive-compulsive disorder: 126 cases (1989-2000). *J Am Vet Med Assoc* 221, 1445-1452.

Pauls, D.L., 2008. The genetics of obsessive compulsive disorder: a review of the evidence. *American journal of medical genetics. Part C, Seminars in medical genetics* 148C, 133-139.

Pauls, D.L., Abramovitch, A., Rauch, S.L., Geller, D.A., 2014. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nature reviews. Neuroscience* 15, 410-424.

Perani, D., Garibotto, V., Gorini, A., Moresco, R.M., Henin, M., Panzacchi, A., Matarrese, M., Carpinelli, A., Bellodi, L., Fazio, F., 2008. In vivo PET study of 5HT(2A) serotonin and D-2 dopamine dysfunction in drug-naïve obsessive-compulsive disorder. *Neuroimage* 42, 306-314.

Pittenger, C., Bloch, M.H., Wasyluk, S., Billingslea, E., Simpson, R., Jakubovski, E., Kelmendi, B., Sanacora, G., Coric, V., 2015. Riluzole Augmentation in Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Pilot Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiat* 76, 1075-1084.

Pittenger, C., Bloch, M.H., Williams, K., 2011. Glutamate abnormalities in obsessive compulsive disorder: neurobiology, pathophysiology, and treatment. *Pharmacol Ther* 132, 314-332.

Pittenger, C., Krystal, J.H., Coric, V., 2006. Glutamate-modulating drugs as novel pharmacotherapeutic agents in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *NeuroRx* 3, 69-81.

Reimold, M., Smolka, M.N., Zimmer, A., Batra, A., Knobel, A., Solbach, C., Mundt, A., Smoltczyk, H.U., Goldman, D., Mann, K., Reischl, G., Machulla, H.J., Bares, R., Heinz, A., 2007. Reduced availability of serotonin transporters in obsessive-compulsive disorder correlates with symptom severity - a [C-11]DASB PET study. *J Neural Transm* 114, 1603-1609.

Robbins, T.W., Vaghi, M.M., Banca, P., 2019. Obsessive-Compulsive Disorder: Puzzles and Prospects. *Neuron* 102, 27-47.

Rosario-Campos, M.C., Leckman, J.F., Mercadante, M.T., Shavitt, R.G., Prado, H.S., Sada, P., Zamignani, D., Miguel, E.C., 2001. Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. *The American journal of psychiatry* 158, 1899-1903.

Ruisen, A., 2014. *Tijdschrift voor de psychiatrie* 56, 523-530.

Ruscio, A.M., Stein, D.J., Chiu, W.T., Kessler, R.C., 2010. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular psychiatry* 15, 53-63.

Rushen, J., Mason, G., 2006. *Stereotypic animal behaviour: Fundamentals and applications*, second ed.

Salman, M.D., New, J.G., Jr., Scarlett, J.M., Kass, P.H., Ruch-Gallie, R., Hetts, S., 1998. Human and animal factors related to relinquishment of dogs and cats in 12 selected animal shelters in the United States. *J Appl Anim Welf Sci* 1, 207-226.

Saxena, S., Brody, A.L., Schwartz, J.M., Baxter, L.R., 1998. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*, 26-37.

Schneider, B.M., Dodman, N.H., Maranda, L., 2009. Use of memantine in treatment of canine compulsive disorders. *J Vet Behav* 4, 118-126.

Shumaker, A.K., 2019. Diagnosis and Treatment of Canine Acral Lick Dermatitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 49, 105-123.

Simpson, H.B., Slifstein, M., Bender, J., Jr., Xu, X., Hackett, E., Maher, M.J., Abi-Dargham, A., 2011. Serotonin 2A receptors in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study with [¹¹C]MDL 100907. *Biol Psychiatry* 70, 897-904.

Soomro, G.M., Altman, D., Rajagopal, S., Oakley-Browne, M., 2008. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Db Syst Rev*.

Stein, D.J., 2000. Neurobiology of the obsessive-compulsive spectrum disorders. *Biol Psychiat* 47, 296-304.

Stein, D.J., Koen, N., Fineberg, N., Fontenelle, L.F., Matsunaga, H., Osser, D., Simpson, H.B., 2012. A 2012 evidence-based algorithm for the pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 14, 211-219.

Stengler-Wenzke, K., Muller, U., Angermeyer, M.C., Sabri, O., Hesse, S., 2004. Reduced serotonin transporter-availability in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur Arch Psy Clin N* 254, 252-255.

Stewart, S.E., Jenike, E.A., Hezel, D.M., Stack, D.E., Dodman, N.H., Shuster, L., Jenike, M.A., 2010. A Single-Blinded Case-Control Study of Memantine in Severe Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychopharm* 30, 34-39.

Steyaert, J., 2012. Classificatie van geestesziekten van Emil Kraepelin tot DSM. https://www.canonsociaalwerk.eu/nl_ggz/details.php?cps=2 (accessed on 09/09/2018).

Swedo, S.E., Leonard, H.L., Garvey, M., Mittleman, B., Allen, A.J., Perlmutter, S., Lougee, L., Dow, S., Zamkoff, J., Dubbert, B.K., 1998. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *The American journal of psychiatry* 155, 264-271.

Taylor, S., 2011a. Early versus late onset obsessive-compulsive disorder: evidence for distinct subtypes. *Clinical psychology review* 31, 1083-1100.

Taylor, S., 2011b. Etiology of obsessions and compulsions: a meta-analysis and narrative review of twin studies. *Clinical psychology review* 31, 1361-1372.

Tekin, S., Cummings, J.L., 2002. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry - An update. *J Psychosom Res* 53, 647-654.

- Tiira, K., Hakosalo, O., Kareinen, L., Hielm-Bjorkman, A., Thomas, A., Escriou, C., Arnold, P., Lohi, H., 2013. Phenotypic and genetic analysis of tail chasing in dogs-suitable animal model for human OCD? *Eur Child Adoles Psy* 22, S187-S187.
- Tynes, V.V., Sinn, L., 2014. Abnormal repetitive behaviors in dogs and cats: a guide for practitioners. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 44, 543-564.
- Uguz, F., Akman, C., Kaya, N., Cilli, A.S., 2007. Postpartum-onset obsessive-compulsive disorder: incidence, clinical features, and related factors. *J Clin Psychiatry* 68, 132-138.
- Van Amelsvoort, T.A.M.J., KLaassen, M.C., Van den Heuvel, O.A., 2018. Transdiagnostische psychiatrie: concept in ontwikkeling. *Tijdschrift voor psychiatrie* 60, 194-198.
- van der Wee, N.J., Stevens, H., Hardeman, J.A., Mandl, R.C., Denys, D.A., van Meegen, H.J., Kahn, R.S., Westenberg, H.M., 2004. Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naive patients with obsessive-compulsive disorder shown by [¹²³I]-β-CIT SPECT. *Am J Psychiatry* 161, 2201-2206.
- van Grootheest, D.S., Cath, D.C., Beekman, A.T., Boomsma, D.I., 2005. Twin studies on obsessive-compulsive disorder: a review. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies* 8, 450-458.
- Vermeire, S., Audenaert, K., De Meester, R., Vandermeulen, E., Waelbers, T., De Spiegeleer, B., Eersels, J., Dobbeleir, A., Peremans, K., 2012. Serotonin 2A receptor, serotonin transporter and dopamine transporter alterations in dogs with compulsive behaviour as a promising model for human obsessive-compulsive disorder. *Psychiat Res-Neuroim* 201, 78-87.
- Vermeire, S., Audenaert, K., Dobbeleir, A., Vandermeulen, E., Waelbers, T., Peremans, K., 2010. A Cavalier King Charles dog with shadow chasing: Clinical recovery and normalization of the dopamine transporter binding after clomipramine treatment. *J Vet Behav* 5, 345-349.
- Wald, R., Dodman, N., Shuster, L., 2009. The combined effects of memantine and fluoxetine on an animal model of obsessive compulsive disorder. *Exp Clin Psychopharmacol* 17, 191-197.
- Walsh, F., 2009. Human-Animal Bonds I: The Relational Significance of Companion Animals. *Fam Process* 48, 462-480.
- Welch, J.M., Lu, J., Rodriguiz, R.M., Trotta, N.C., Peca, J., Ding, J.D., Feliciano, C., Chen, M., Adams, J.P., Luo, J., Dudek, S.M., Weinberg, R.J., Calakos, N., Wetsel, W.C., Feng, G., 2007. Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature* 448, 894-900.
- Wiener, P., Haskell, M.J., 2016. Use of questionnaire-based data to assess dog personality. *J Vet Behav* 16, 81-85.
- Yalcin, E., 2010. Comparison of clomipramine and fluoxetine treatment of dogs with tail chasing. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere* 38, 295-299.