

# **HITTESTRESS BIJ HONDEN: ZIJN ER ANDERE DAN MORFOLOGISCHE REDENEN VOOR DE VERHOOGDE GEVOELIGHEID BIJ KORTSNUITIGEN?**

Aantal woorden: 10290

**Phebe Beyens**

Studentennummer: 01601587

Promotor: Prof. dr. Hilde de Rooster

Promotor: Prof. dr. Ingeborgh Polis

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

Academiejaar: 2021 – 2022

## **VERTROUWELIJK – BELANGRIJK**

*Deze masterproef bevat vertrouwelijke informatie en/of vertrouwelijke onderzoeksresultaten die toebehoren aan de Universiteit Gent of aan derden. Deze masterproef of enig onderdeel ervan mag op geen enkele wijze publiek gemaakt worden zonder de uitdrukkelijke schriftelijke voorafgaande toestemming vanwege de Universiteit Gent. Zo mag de masterproef onder geen voorwaarde door derden worden ingekeken of aan derden worden meegedeeld. Het nemen van kopieën of het op eender welke wijze dupliceren van de masterproef is verboden. Het niet respecteren van de vertrouwelijke aard van de masterproef kan onherstelbare schade veroorzaken aan de Universiteit Gent.*

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

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

## Voorwoord

Mijn woord van dank gaat uit naar mijn promotoren Prof Dr. de Rooster en Prof Dr. Polis. Hun vlotte bereikbaarheid en bijsturingen hebben mij erg geholpen tijdens het schrijven van deze masterproef. Ook wil ik graag mijn ouders en vriend bedanken voor hun steun waardoor ik telkens vol nieuwe moet kon focussen op het tot stand brengen van deze literatuurstudie.

# Inhoudsopgave

<b>Samenvatting</b> .....	<b>5</b>
<b>Inleiding</b> .....	<b>6</b>
<b>Literatuuroverzicht</b> .....	<b>7</b>
<b>1 Hyperthermie</b> .....	<b>7</b>
1.1 <i>Definitie</i> .....	7
1.2 <i>Hyperthermie versus koorts</i> .....	8
<b>2 Respons van het lichaam op hyperthermie</b> .....	<b>8</b>
2.1 <i>Thermoregulatie</i> .....	8
2.2 <i>Cellulaire stress respons</i> .....	9
2.2.1 <i>Acute fase respons</i> .....	10
2.2.2 <i>Inductie van heat shock eiwitten</i> .....	10
2.3 <i>Acclimatisatie</i> .....	10
<b>3 Hittestress</b> .....	<b>11</b>
3.1 <i>Risicofactoren</i> .....	11
3.1.1 <i>Endogene factoren</i> .....	11
3.1.2 <i>Exogene factoren</i> .....	17
<b>4 Pathogenese van hittegerelateerde aandoeningen</b> .....	<b>20</b>
<b>5 Gevolgen van hyperthermie voor het lichaam</b> .....	<b>21</b>
5.1 <i>Aantasting van het coagulatiesysteem</i> .....	21
5.2 <i>Aantasting van de nieren</i> .....	21
5.3 <i>Aantastig van de lever</i> .....	21
5.4 <i>Aantasting van het gastro-intestinaalstelsel</i> .....	21
5.5 <i>Aantasting van het cardiovasculair stelsel</i> .....	22
5.6 <i>Aantasting van het ademhalingsstelsel</i> .....	22
5.7 <i>Aantasting van het centraal zenuwstelsel</i> .....	22
<b>6 Behandeling van hypertherme patiënten</b> .....	<b>23</b>
6.1 <i>Algemeen aspecten van de behandeling</i> .....	23
6.2 <i>Gerichte behandeling van de aangetaste orgaanstelsels</i> .....	24
6.2.1 <i>Respiratoir ondersteuning</i> .....	24
6.2.2 <i>Cardiovasculair ondersteuning</i> .....	24
6.2.3 <i>Ondersteuning van het coagulatiesysteem</i> .....	24
<b>7 Discussie</b> .....	<b>25</b>
<b>8 Conclusie</b> .....	<b>26</b>
<b>9 Literatuurlijst</b> .....	<b>27</b>

## Samenvatting

De term hyperthermie wijst op elke stijging van de lichaamstemperatuur boven de aanvaarde waarden. De normale lichaamstemperatuur bij de hond varieert tussen de 38 en 39 graden Celsius. Er bestaan verschillende gradaties van hyperthermie, variërend van mild tot ernstig, samengaan met progressief erger wordende symptomen.

Om een constante lichaamstemperatuur te behouden, beschikt het lichaam over een thermoregulerend systeem. Dit bestaat uit verschillende mechanismen die in gang gezet worden wanneer de lichaamstemperatuur afwijkt van de normaalwaarden. Dit systeem zorgt voor een beperkte impact van temperatuurschommelingen op de gezondheid. Gezonde dieren komen enkel in de problemen wanneer zij blootgesteld worden aan extreme hitte of koude. Bij sommige risicogroepen zoals jonge dieren of chronisch zieke dieren werkt het thermoregulerend systeem niet altijd optimaal. Deze groepen lopen dan ook een veel groter risico op het ontstaan van hittegerelateerde aandoeningen. Respiratoire, maar ook cardiovasculaire en neurologische aandoeningen beperken het compenserend vermogen van het lichaam op temperatuursveranderingen. Ook rasgebonden kenmerken zoals een dikke of donkere vacht hebben vermoedelijk invloed op de thermoregulatie, waardoor de lichaamstemperatuur sneller stijgt. Verder hebben omgevingsfactoren zoals een warme/vochtige omgeving of een stressvolle situatie eveneens invloed op het ontstaan van hyperthermie.

Het is van belang om een temperatuurstijging tijdig op te merken zodat afkoeling van het lichaam kan gebeuren. Milde hyperthermie verdwijnt vaak vanzelf wanneer men de hond laat rusten in een koele omgeving. Ernstige gevallen van hyperthermie moeten met spoed behandeld worden en is gericht op koeling van het gehele lichaam. Dit heeft tot doel de lichaamstemperatuur snel te verlagen om secundaire schade te voorkomen. Wanneer hyperthermie onbehandeld blijft, kan dit zware gevolgen hebben voor het lichaam. Het is namelijk aangetoond dat de ernst van de weefselschade verband houdt met zowel de graad als de duur van de hyperthermie. Thermale schade aan het endotheel veroorzaakt vasculaire schade over het hele lichaam en activeert de coagulatie om deze vasculaire letsels te herstellen, wat evolueert in microthrombose en progressieve weefselschade. Dit kan leiden tot disfunctie van verschillende orgaanstelsels. Multipel orgaanfalen is dan ook de meest ernstige complicatie, welke kan leiden tot de dood.

## Inleiding

De laatste jaren worden we meer en meer geconfronteerd met de gevolgen van de opwarming van de aarde. Wereldwijd verandert het klimaat onder invloed van uiteenlopende factoren. De voorbije periode is het duidelijk warmer geworden en er wordt voorspeld dat deze temperatuurstoename zal aanhouden. In eerste instantie klinkt dit misschien niet problematisch, maar dit brengt wel degelijk heel wat implicaties met zich mee. Extreem hoge temperaturen vormen geen uitzondering meer, zeker tijdens de zomermaanden. Om met deze weersextremen te kunnen omgaan, beschikt het lichaam over een thermoregulerend systeem. Dit systeem heeft als doel de lichaamstemperatuur zo constant mogelijk te houden, maar bij een erg warme omgevingstemperatuur kan dit systeem falen. Wat resulteert in een verhoging van de lichaamstemperatuur boven de aanvaarde waarden. Vandaar dat hittestress bij huisdieren een veelvoorkomend probleem geworden is. Dierenartsen krijgen hierdoor meer hypertherme patiënten over de vloer. Afhankelijk van de ernst van de symptomen en de duur van de blootstelling aan warmte, kan hittestress evolueren naar een levensbedreigende situatie. Het is daarom van belang om symptomen van thermaal discomfort, zoals hijgen en lethargie, tijdig op te merken om het dier snel afkoeling te kunnen bieden.

De verhoogde gevoeligheid voor hittestress bij de kortsnuitige (brachycephale) rassen is reeds beschreven. Als gevolg van hun craniofaciale anatomie moeten deze dieren een hogere respiratoire druk overwinnen, wat hun warmte-uitwisseling via het ademhalingsstelsel belemmert. Maar niet enkel deze honden ondervinden er last van. Ook andere rasgebonden kenmerken zoals een dikke vacht of grote hondenrassen zijn gepredisponeerd. Leeftijdsextremen of chronische aandoeningen, zoals respiratoire of hartaandoeningen, hebben eveneens een negatief effect op het thermoregulerend vermogen van het lichaam. Daarom wil deze masterproef alle risicofactoren voor een verhoogde gevoeligheid voor hittestress bespreken.

# Literatuuroverzicht

## 1 Hyperthermie

### 1.1 Definitie

De term hyperthermie wijst op elke stijging van de lichaamstemperatuur boven de aanvaarde waarden bij een bepaalde diersoort (Miller, 2009). Een warme en vochtige omgeving, alsook inspanning bij warme temperaturen worden aanzien als stressoren voor het lichaam (hittestress). Deze stressoren kunnen resulteren in een verhoging van de lichaamstemperatuur. De lichaamstemperatuur varieert normaal gezien binnen fysiologische grenzen. Dit is van belang voor een goede functie van allerlei processen binnenin het lichaam. Voor de hond ligt de optimale lichaamstemperatuur tussen 38 en 39 graden Celsius (Allen, 2020). De thermoregulatie gebeurt via een inwendige thermostaat, gelegen in de hypothalamus. Die zorgt voor een evenwicht tussen warmteproductie en -afgifte (Miller, 2009; Calle et al., 2013; Allen, 2020). Het reageert op thermoreceptoren in de hersenen en het perifere zenuwstelsel om een smal bereik van lichaamstemperatuur in stand te houden door verhoging van de warmteproductie of -afgifte (Miller, 2009). Hyperthermie komt voor wanneer de thermoregulatorische processen op een inadequate manier reageren op hittestress, wat resulteert in een verhoging van de lichaamstemperatuur (Kenny et al., 2018).

Er bestaan verschillende gradaties van hyperthermie, variërend van mild tot ernstig. Bij hyperthermie van de milde vorm blijft de lichaamstemperatuur onder de 40°C (Hemmelgarn en Gannon, 2013; Cassiers, 2014). Men ziet dan symptomen van zwakte, dorst, duizeligheid, ongemakkelijkheid en bewusteloosheid. Ook ziet men een verhoogde hart- en ademhalingsfrequentie, perifere vasodilatatie en het opzoeken van koelere plaatsen (Cassiers, 2014).

De erge vorm van hyperthermie wordt ook wel een zonnesteek, hittedslag of hitteberoerte genoemd, welke gepaard gaat met een lichaamstemperatuur boven de 40°C (Hemmelgarn en Gannon, 2013; Cassiers, 2014). Deze kan levensbedreigend zijn en kan leiden tot schade aan het centrale zenuwstelsel en systemische orgaanfalen. Naast de symptomen van de erge hyperthermie stelt men ook het ontstaan van hersenoedeem vast doordat de bloed-hersenbarrière is aangetast. Hierdoor komen proteïnen en andere osmotisch actieve stoffen in de hersenen, welke vocht uit de circulatie aantrekken (Cassiers, 2014). De diagnostische criteria voor een hitteberoerte zijn dus hyperthermie (>40°C) en de aanwezigheid van ernstige neurologische symptomen (Calle et al., 2013). Men onderscheidt twee sybtypen van een hittedslag: de klassieke vorm en de inspanningsgebonden vorm (Calle et al., 2013; Hemmelgarn and Gannon, 2013). De klassieke, of niet inspanningsgerelateerde hitteberoerte, wordt veroorzaakt door blootstelling aan hoge omgevingstemperaturen. Deze wordt vaak gezien in de diergeneeskunde. Anderzijds heb je ook de inspanningsgerelateerde hitteberoerte die kan ontstaan tijdens het leveren van zware inspanningen (Hemmelgarn en Gannon, 2013). Volgens Miller (2015) zal de lichaamstemperatuur ook stijgen bij langdurige inspanning, zelfs van matige intensiteit, als gevolg van de warmteproductie die gepaard gaat met de spieractiviteit. Zelf wanneer extreme hitte of een hoge luchtvochtigheid geen rol spelen, kan er een temperatuur bereikt worden welke totale lichaamsafkoeling nodig heeft. Dit is voornamelijk het geval bij honden die niet vaak bewegen, te zwaar zijn, een dikke vacht hebben of een respiratoire aandoening hebben (Miller, 2015).

Een verhoogde lichaamstemperatuur kan de structuur en functie van verschillende macromoleculen beschadigen, zoals proteïnen, vetten en nucleïnezuren. Dit heeft een negatieve invloed op de integriteit van de cellen en de weefsels, wat bijgevolg de normale fysiologie van het lichaam beïnvloedt (al Mahri en Bouchama, 2018). De cytotoxiciteit van hittestress staat in functie van de graad en de duur van de hyperthermie. Daarom is het van belang zo snel mogelijk koeling aan te dienen om mogelijke weefselschade te beperken (al Mahri en Bouchama, 2018). Dit kan door het lichaam af toe koelen met ice-packs, het lichaam nat te maken of door het toedienen van infuustherapie (Cassiers, 2014).

## 1.2 Hyperthermie versus koorts

Er moet een onderscheid gemaakt worden tussen koorts en hyperthermie, want bij beide processen neemt men een verhoging van de lichaamstemperatuur waar. Het fundamentele verschil is dat bij hyperthermie de thermische setpoint onveranderd blijft, terwijl de temperatuursverhoging bij koorts gepaard gaat met een verhoging van de setpoint (Cassiers, 2014; Miller, 2015). Nog een verschil is dat alvorens er hyperthermie optreedt, er geen gevoel is van koude, wat bij koorts wel het geval is. De dieren zullen dus geen warmere plaatsen gaan opzoeken. Een therapie met antipyretica zal bij een patiënt met hyperthermie geen invloed hebben, in tegenstelling tot patiënten met koorts. We kunnen koorts dan ook beschrijven als een pyrogene hyperthermie (Cassiers, 2014; Miller, 2015). Hyperthermie in de vorm van koorts is een onderdeel van de systemische acute fase respons en het is gericht op het inhijeren van de replicatie en overleving van infectieuze agentia (Allen, 2020). De respons wordt getriggerd door een verscheidenheid aan infectieuze agentie, trauma of neoplastische cellen. De stoffen afkomstig van deze infectieuze agentia, welke koorts induceren, worden exogene pyrogenen genoemd (Allen, 2020). Koorts kan anderzijds ook geïnduceerd worden door aanmaak van lichaamseigen pyrogenen (endogene pyrogenen). De belangrijkste daarvan zijn de cytokines interleukine (IL)-1, IL-6 en tumor necrosis factor (TNF)-alfa (Allen, 2020).

## 2 Respons van het lichaam op hyperthermie

Door een doeltreffend systeem van thermoregulatie is de impact van temperatuurschommelingen op de gezondheid eerder beperkt. Gezonde mensen en dieren komen enkel in de problemen wanneer zij worden blootgesteld aan extreme hitte of koude. Echter bij enkele risicogroepen werken de responsmechanismen niet optimaal, waardoor deze sneller in de problemen komen (Calle et al., 2013). Om de biologische processen binnenin het lichaam normaal te laten verlopen, is het van belang dat de lichaamstemperatuur constant blijft. De optimale interne temperatuur bij de hond bedraagt 38 – 39°C (Allen, 2020).

Tijdens een periode van hittestress zal het lichaam reageren door allerlei mechanismen in gang te zetten om zo de kans op hyperthermie te reduceren. De belangrijkste mechanismen zijn: thermoregulatie, acute fase respons en inductie van heat shock proteïnen (HSP) (Hemmelgarn en Gannon, 2013; Drobatz, 2015). Bijkomstig treedt er acclimatisatie op wanneer de omgevingstemperatuur langdurig verhoogd is (Johnson et al., 2006; Calle et al., 2013; Hemmelgarn en Gannon, 2013).

### 2.1 Thermoregulatie

Thermoregulatie zorgt ervoor dat de lichaamstemperatuur constant tussen een bepaalde fysiologische grens gehouden wordt. Dit wordt geregeld door speciale neuronen in de hypothalamus (Epstein en Roberts, 2011; Hemmelgarn en Gannon, 2013; Miller, 2015; al Mahri en Bouchama, 2018). Die bepalen een constante lichaamstemperatuur door evenwicht tussen warmteproductie en warmteverlies. Warmteproductie ontstaat als bijproduct van metabole processen, de bloedcirculatie, voedselopname en de spieren (Calle et al., 2013; al Mahri en Bouchama, 2018). De voornaamste generatoren van de metabole warmteproductie zijn de hersenen, het hart, de abdominale organen en de skeletspieren. Veranderingen in bloedlevels van thyroxine, epinephrine en norepinephrine zorgen ook voor een stijging van het basaal metabolisme, en vervolgens de lichaamstemperatuur (Allen, 2020). Warmte kan ook uit de omgeving onttrokken worden. Dit gebeurt wanneer de omgevingstemperatuur hoger is dan de huidtemperatuur. Deze temperatuur ligt rond de 33°C (al Mahri en Bouchama, 2018).

Het thermoregulatiesysteem initieert vrijwillige en onvrijwillige thermoregulerende reacties om de stijging van de lichaamstemperatuur af te remmen (al Mahri en Bouchama, 2018). De gedragsmatige thermoregulerende reactie omvat vermindering van lichamelijke activiteiten, rehydratie met koud water en het opzoeken van een koele omgeving. Bij de mens wordt deze aangevuld door het aantrekken van gepaste kledij (al Mahri en Bouchama, 2018). De autonome respons bestaat uit: 1) cutane vasodilatatie, die resulteert in een toename van de verwarmde bloedtoevoer naar de huid en daardoor in warmteafvoer naar de omgeving; 2) initiatie van zweten; en 3) afname van de warmtetoename door



vermindering van het celmetabolisme en de fysieke activiteit, en remming van het rillen (al Mahri en Bouchama, 2018).

Veranderingen in lichaams- of omgevingstemperatuur worden waargenomen via perifere en centrale thermoreceptoren (Hemmelgarn en Gannon, 2013). Stimulatie van deze receptoren leidt tot perifere vasodilatatie en centrale vasoconstrictie (Hemmelgarn en Gannon, 2013). Zo wordt een grotere hoeveelheid bloed geshunt naar de huid waar warmteafgifte plaatsvindt (Hemmelgarn en Gannon, 2013). Aanpassingen in de cardiovasculaire activiteit zijn van cruciaal belang voor de regeling van de lichaamstemperatuur, aangezien het cardiovasculaire systeem warmte van de kern naar het lichaamsoppervlak transporteert (Epstein en Roberts, 2011). Bijgevolg zijn aandoeningen aan het cardiovasculaire systeem een risicofactor voor het ontstaan van hyperthermie.

Het lichaam berust op vier mechanismen om warmte af te geven aan de omgeving: conductie, convectie, radiatie en evaporatie (Hemmelgarn en Gannon, 2013; Drobotz, 2015; al Mahri en Bouchama, 2018; Romanovsky, 2018; Adams en Jardine, 2020; Allen, 2020). Conductie is het mechanisme dat ervoor zorgt dat warmte van het lichaam afgegeven wordt door in contact te komen met een tweede en kouder lichaam of object. Convectie vindt plaats wanneer lichaamswarmte aan de omgeving wordt afgegeven door het passeren van koelere lucht langs het lichaam. Radiatie berust op het afgeven van warmte via stralingen aan de omgeving. Verdamping van vloeistof op het lichaamsoppervlak wordt evaporatie genoemd. Dit laatste wordt gezien bij de hond onder de vorm van hijgen, waarbij verdamping via het respiratoir stelsel optreedt (Johnson et al., 2006; Romanovsky, 2018; Adams en Jardine, 2020; Allen, 2020).

Bij honden en katten vindt 70% van het warmteverlies plaats via radiatie en convectie door de huid (Bruchim et al., 2006; Drobotz, 2015). Convectie speelt ook een cruciale rol bij het koelen van de hersenen. Hersenweefsel is zeer metabolisch actief en produceert veel warmte, maar het heeft een relatief laag warmtegeleidingsvermogen. Hersenweefsel zou dus gemakkelijk oververhit raken als warmte niet werd afgevoerd door de bloedstroom (Romanovsky, 2018). Volgens Clarke (2015) is hijgen ook een belangrijke methode van thermoregulatie. Honden hebben geen afkoelingssysteem door te zweten zoals bij mensen. In plaats daarvan vertrouwen zij in hoge mate op warmteverlies door de ademhaling. Het verdampingswarmteverlies wordt hoofdzakelijk gebruikt om het bloed af te koelen dat langs de ademhalingsoppervlakken stroomt, met inbegrip van de keel, mond, tong en neus (Potter et al., 2020). Evaporatieve warmteafgifte kan worden gehinderd door een warme en vochtige omgeving, opsluiting in een afgesloten ruimte met slechte ventilatie, of aandoeningen aan de bovenste luchtwegen (Drobotz, 2015).

Dankzij bovenvermelde mechanismen kan een nauw kerntemperatuurbereik aangehouden worden, ook in zeer uiteenlopende omgevingsomstandigheden of activiteitsniveaus. Bij normale omgevingstemperaturen wordt de meeste lichaamswarmte geproduceerd door spieractiviteit, zelfs in rusttoestand (Miller, 2015). Patiënten onder narcose, of patiënten met ernstige neurologische stoornissen of pijn, zijn soms niet in staat om een normaal instelpunt te handhaven of een normale reactie te genereren op veranderingen in de lichaamstemperatuur (Miller, 2015).

## 2.2 Cellulaire stress respons

Veranderingen in de omgeving of het behouden van interne fysiologische evenwichten zorgen voor cellulaire stress. De detectie van deze stressoren en de bescherming van de cellen wordt bekomen door activatie van verschillende beschermingsmechanismen. Deze worden gezamenlijk de cellulaire stress respons genoemd, welke gericht is op het herstellen van de cellulaire homeostase (Kenny et al., 2018).

Hitte kan schade veroorzaken aan verschillende macromoleculen zoals eiwitten, vetten, en DNA. Eiwitten hebben een bepaalde temperatuur nodig om hun functie te kunnen uitoefenen. Een stijging van de lichaamstemperatuur zorgt voor denaturatie van eiwitten, met functieverlies als gevolg (al Mahri en Bouchama, 2018). Andere stressoren die betrokken zijn bij de beschadiging aan macromoleculen zijn: oxidatieve stress en veranderingen in pH-waarde. Opstapeling van deze beschadigde macromoleculen wordt gezien als het signaal voor de cellulaire stress respons. Dit is een snel en voorbijgaande genexpressie om de overleving van de cel te bevorderen en opnieuw homeostase te bekomen (al Mahri en Bouchama, 2018).

### 2.2.1 Acute fase respons

Het lichaam zal naast de hypothalamus-gestuurde mechanismen ook cellulaire mechanismen activeren om met de temperatuurstijging om te kunnen gaan. Een van deze responsen is de acute fase respons. Deze respons, welke cellulair geactiveerd wordt door inflammatie, beschermt het lichaam tegen weefselschade en ondersteunt weefselherstel. We spreken hier over een ingewikkeld mechanisme welke resulteert in een verhoogde vrijstelling van pro- en anti-inflammatoire cytokines (Hemmelgarn en Gannon, 2013). Deze vrijstelling werkt de temperatuursverhoging in de hand, wat een verhoogd risico voor hittestress met zich meebrengt (Kenny et al., 2018). Verder zorgt deze respons ook voor een leukocytose, synthese van acute-fase eiwitten, spierafbraak, activatie van de hypothalamo-hypofysaire-bijnier-as en activatie van leukocyten en endotheel (Hemmelgarn en Gannon, 2013).

Interleukine-1 beta (IL-1 $\beta$ ) is een van de mediators die het snelst wordt vrijgesteld tijdens een periode van hittestress. IL-1 $\beta$  verbetert de monocyt cytotoxiciteit en activeert zelf ook de vrijstelling van andere mediators zoals interleukine-6 (IL-6) en tumor necrosis factor alfa (TNF-  $\alpha$ ). IL-6 is betrokken bij de productie van acute-fase proteïnen. Deze inhiberen de vorming van reactieve zuurstofcomponenten (ROS) en de vrijstelling van proteolytische enzymen welke gevormd worden door de leukocyten (Hemmelgarn en Gannon, 2013).

Interleukine-10 (IL-10) is het belangrijkste anti-inflammatoire cytokine betrokken bij de acute fase respons. IL-10 limiteert de hyperinflammatoire respons en wordt vrijgesteld in periodes van acute stress (Hemmelgarn en Gannon, 2013). Volgens Kenny et al. (2018) speelt IL-6 de grootste rol in de temperatuurverhoging bij hyperthermie.

### 2.2.2 Inductie van heat shock eiwitten

Een veranderde eiwithomeostase is een kenmerk van hittestress, aangezien hitte bekend staat om het denatureren en aggregeren van eiwitten. Een verhoogde concentratie aan gedatureerde eiwitten in het cytoplasma en de celkern initiëren de inductie van heat shock eiwitten (HSP). Dit gebeurt binnen enkele minuten, om het schadelijke effect van hitte zo snel mogelijk tegen te gaan (al Mahri en Bouchama, 2018). Deze HSP dienen als 'proteïne chaperones' of 'celbewakers', welke een cellulaire tolerantie tegen hitte induceren (Kenny et al., 2018). HSP verbeteren het vermogen van enzymen om te functioneren tijdens hitte-extremen (Kenny et al., 2018). Ze herkennen de gedatureerde eiwitten en assisteren deze opnieuw tot hun functionele vorm of leiden ze naar afbraak pathways (al Mahri and Bouchama, 2018). Ze worden door bijna elke cel geproduceerd als respons op plotse stijgingen van temperatuur. Specifiek de HSP70 familie zou bekend staan om zijn beschermende functie tijdens ernstige hyperthermie (Kenny et al., 2018).

## 2.3 Acclimatisatie

De meeste honden met hittegerelateerde aandoeningen worden naar de dierenarts gebracht wanneer het warme, vochtige weer begint bij aanvang van de zomerperiode. Het seizoen en/of klimatologische schommelingen spelen hier dus ook een rol. In sommige gevallen komt door hitte veroorzaakte ziekte minder vaak voor, ondanks de steeds warmere dagen later in de zomer. Dit kan te maken hebben met de tijd die beschikbaar is om te acclimatiseren aan de gestegen omgevingstemperatuur (Drobatz, 2015). Mensen en dieren kunnen zich aanpassen aan hypertherme omstandigheden dankzij het proces van acclimatisatie. Dit bestaat uit verschillende mechanismen waaronder een verhoogd hartdebiet en activatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (Calle et al., 2013). Deze veranderingen resulteren in de resorptie van natrium, een verhoogde glomerulaire filtratiesnelheid en het vermogen om zweet te produceren (Hemmelgarn en Gannon, 2013). Dit laatste is iets wat bij honden minder van toepassing is aangezien zij enkel zweetklieren bezitten onderaan de voetzolen. Het behoud van natrium leidt tot een verhoogde water reabsorptie ter hoogte van de nieren en resulteert zo tot een verhoogd circulerend volume en het tegengaan van dehydratie. Deze mechanismen zijn sterk ontwikkeld bij atleten. Greyhounds die deelnemen aan hondenrennen behoren tot deze groep (Hemmelgarn en Gannon, 2013). Anderen hebben ook aangetoond dat acclimatisatie wordt gekarakteriseerd door hogere basale levels van heat shock proteïne (HSP) 70 met een verlengde halfwaardetijd (Epstein en Roberts, 2011). Volledige acclimatisatie kan tot 60 dagen in beslag nemen (Hemmelgarn en Gannon, 2013).

## 3 Hittestress

Hittestress maakt deel uit van een spectrum van hittegerelateerde aandoeningen. Onbehandeld kan aanhoudende hittestress leiden tot een hitteberoerte. Deze laatste is de ergste vorm van hittegerelateerde aandoeningen.

### 3.1 Risicofactoren

Het thermoregulerend vermogen kent weinig problemen wanneer in een gezonde toestand verkeerd wordt. Bovenvermelde mechanismen kunnen echter wel belemmerd worden bij een aantal risicogroepen. Zowel endogene en exogene factoren kunnen een rol spelen bij de verhoogde gevoeligheid aan hittegerelateerde aandoeningen. Deze factoren kunnen zorgen voor een hogere warmteproductie en/of verminderde warmte afgifte (Johnson et al., 2006).

#### 3.1.1 Endogene factoren

Een verminderde warmteafgifte kent endogene en/of exogene oorzaken. Endogene factoren die een rol spelen in een verminderde warmteafgifte zijn o.a. overgewicht, brachycephale conformaties en cardiovasculaire aandoeningen. In Tabel 1 wordt een opsomming gegeven van de endogene predisponerende factoren. Ook dieren die eerder een hitteberoerte hadden, zijn gevoeliger voor hittestress, zelfs bij lagere temperaturen en/of een lagere vochtigheidsgraad (Bruchim, 2012).

Tabel 1: Endogene predisponerende factoren voor het ontstaan van hyperthermie

<b>ENDOGENE PREDISPONERENDE FACTOREN</b>	<b>MECHANISME</b>
Brachycephale anatomie	Onvoldoende ventilatie
Larynxparalyse	Onvoldoende ventilatie
Obesitas	Het isolerend effect van vet leidt tot verminderde warmteafgifte en verminderde ventilatie
Cardiovasculaire aandoeningen	Gedaald hartdebiet
Neurologische aandoeningen	Gewijzigde thermoregulatie Verminderde ventilatie
Leeftijd	Verminderde acclimatisatie Verminderde cardiovasculaire responsen
Vacht	Donkere vacht absorbeert meer warmte Dikke vacht belemmert warmteafgifte door convectie en radiatie

##### 3.1.1.1 Lichaamsgewicht

Overgewicht is een groeiend probleem bij gezelschapsdieren, en de toenemende incidentie lijkt de bij mensen waargenomen trend te weerspiegelen. Het grootste medische probleem van overgewicht heeft te maken met de vele ziekteverschijnselen die hiermee gepaard gaan. Binnen de veterinaire beroepsgroep moet het bewustzijn worden vergroot dat overgewicht bij gezelschapsdieren een ernstig medisch probleem is (German, 2006). Volgens een studie van Bruchim et al. (2006) zijn obesitas en overgewicht significante risicofactoren bij het ontwikkelen van hittegerelateerde aandoeningen. Alle honden in de studie, met uitzondering van één, waren grote hondenrassen. Dit suggereert dat de lichaamsgewicht/lichaamsoppervlak ratio een belangrijke rol speelt bij thermoregulerende mechanismen tijdens hittestress. Echter, de mogelijkheid dat deze rassen actiever zijn, kan deze grote vertegenwoordiging verklaren. Lichaamsgewicht is ook belangrijk, daar het metabolisme van

zoogdieren toeneemt met het gewicht. Wat ook resulteert in een grotere warmteproductie. Met een toename in lichaamsgewicht wordt de lichaamsgewicht/lichaamsoppervlakte ratio kleiner en wordt de afstand tot de periferie groter. Dit maakt kleine hondenrassen minder gevoelig aan het ontstaan van hittegerelateerde aandoeningen (Hall et al., 2020). Beide factoren zorgen voor een verminderde warmteafgifte (McNicholl et al., 2016). In een studie van Speakman (2018) werd aangetoond dat mensen met obesitas een groter isolerend vermogen bezitten. Mensen met zwaarlijvigheid koelen slechts half zo snel af dan mensen met een lager vetpercentage, en ze moeten hun metabolisme minder verhogen om opnieuw op te warmen (Speakman, 2018).

Een dier met overgewicht heeft meer risico op endocriene of metabole aandoeningen zoals diabetes mellitus, hypothyroïdie, hyperadrenocortisisme en insulinoma (German, 2006). Ook orthopedische, urogenitale, dermatologische, tumorale en cardiorespiratoire problemen hebben meer kans op ontstaan. Overgewicht kan een diepgaand effect hebben op de werking van het ademhalingssysteem. Het zou een belangrijke risicofactor zijn voor het ontstaan van tracheacollaps bij kleine hondenrassen. Andere ademhalingsaandoeningen die hierdoor kunnen verergeren zijn larynxverlamming en het brachycephaal syndroom van luchtwegobstructie (German, 2006).

Vetweefsel heeft een lagere thermische geleidbaarheid dan mager weefsel. In theorie zou onderhuids vet als een barrière voor warmteverlies kunnen dienen en de thermoregulerende capaciteiten beïnvloeden. Bij sommige in het water levende zoogdieren en dieren uit zeer koude habitats heeft het onderhuidse vetweefsel zich ontwikkeld tot een ononderbroken laag dat de organen omhult en dienst doet als een thermische isolatielaag. Bij de meeste zoogdieren is de verdeling van vet echter minder continu, waardoor men suggereert dat deze vetverdeling dieren in staat stelt energie op te slaan zonder het warmteverlies te belemmeren (Speakman, 2018).

#### *3.1.1.2 Cardiovasculaire aandoeningen*

Cardiovasculaire aandoeningen kunnen het thermoregulatorisch vermogen van het lichaam in gevaar brengen. Patiënten met een cardiovasculaire aandoening hebben meer moeite om het hartdebiet te verhogen, om zo de doorbloeding van de huid op peil te houden bij blootstelling aan hitte. Bijgevolg komt de hitte-uitwisseling deels in gedrang, wat leidt tot een snellere temperatuursverhoging van het lichaam (Kenny et al., 2018). Hittestress, en zeker langdurige blootstelling aan hitte, kan bovendien leiden tot hypovolemie. Dit wordt veroorzaakt door dehydratatie (Kenny et al., 2018), wat een bijkomstig nadelig effect heeft op het cardiovasculair vermogen. Degeneratieve mitralisklep insufficiëntie (MVD, mitralis valve degeneration) en gedilateerde cardiomyopathie (DCM) zijn twee veelvoorkomende hartaandoeningen bij de hond (Abbott, 2008; Cavanagh and Smith, 2008; Prošek, 2015).

#### *3.1.1.3 Respiratoire aandoeningen*

Hijgen is een belangrijk mechanisme van thermoregulatie, vooral bij honden. Intolerantie voor warme en vochtige omstandigheden wordt vaak gezien bij patiënten met een aandoening van de bovenste luchtwegen. Dit is een beschreven risicofactor voor hitteïntolerantie als gevolg van een verminderd vermogen om de ventilatie efficiënt te verhogen. Hyperthermie kan ook het gevolg zijn van een gebrek aan effectieve afvoer van warmte als gevolg van obstructie van de bovenste luchtwegen. Dit komt vaak voor bij patiënten met larynxverlamming en brachycephaal luchtwegsyndroom, welke hieronder verder besproken zullen worden. Andere voorbeelden van bovenste luchtwegaandoeningen zijn: nasofaryngeale poliepen, nasofaryngeale stenose, congenitale choanale atresie, nasofaryngeale en tracheale vreemde voorwerpen of infecties, 'inflammatory laryngeal disease', trachea collaps, trachea stenose of strictuur en neoplasie van de bovenste luchtwegen (Clarke, 2015).

Het snel herkennen en behandelen van hyperthermie is essentieel om secundaire neurologische, cardiovasculaire en nieraandoeningen, evenals stollingsstoornissen te voorkomen (Clarke, 2015).

## Brachycephalic airway syndrome

Brachycephale honden behoren tot een groep van rassen die gekarakteriseerd worden door 'een korte snuit'. Als gevolg van hun craniofaciale en tracheale anatomie, moeten deze dieren een hogere respiratoire weerstand overwinnen. Dit is een multifactorieel probleem, aangeduid als 'brachycephalic obstructive airway syndrome (BOAS) (Mellema en Hoareau, 2015). Brachycephalic airway syndrome (BAS), brachycephalic syndrome (BS), en brachycephalic airway obstructive syndrome (BAOS) zijn synonieme termen die gebruikt worden om de cluster van anatomische afwijkingen te beschrijven die gezien worden bij deze rassen (Clarke, 2015). Bulldogs en Franse Bulldogs zijn de rassen die het vaakst voorgesteld worden aan de dierenartsen voor BOAS of de gevolgen hiervan (Mellema en Hoareau, 2015). Andere rassen zijn: Mopshond, Boston terriers, Lhasa apso, Pekinees, Shih Tzu en Sharpei (Cuvelliez en Rondenay, 2002). De klassieke primaire anatomische kenmerken van BOAS zijn stenotische neusgaten en een verlengd en verdikt zacht gehemelte (Mellema en Hoareau, 2015). Ook tracheale hypoplasie en prominente nasofaryngeale conchae zijn vaak voorkomende eigenschappen (Clarke, 2015). Secundaire complicaties van de chronisch verhoogde respiratoire weerstand zijn onder andere protrusie van faryngeale sacculi, tonsillaire eversie, laryngeale collaps, tracheale collaps, chronische gastro-intestinale symptomen en zelfs syncope (Cuvelliez en Rondenay, 2002; Clarke, 2015).

De kenmerkende anatomie van de schedel resulteert in compressie van de neus- en keelholte. De zachte weefsels van de bovenste luchtwegen, met inbegrip van de neusgaten, het neusslijmvlies van de conchae, het zachte gehemelte, de amandelen en zelfs de tong, verkleinen niet evenredig met het skelet van het middengezicht. Dit leidt tot ongerijmde afmetingen en een nauwer lumen van de bovenste luchtwegen als gevolg van een relatieve overmaat aan zacht weefsel dat de luchtstroom blokkeert (Mellema en Hoareau, 2015).

Hijgen verhoogt de turbulente luchtstroom en daardoor ook de obstructie, wat kan leiden tot ongemak en mogelijke oververhitting. Aangezien de neusventilatie beperkt is, gaat de afvoer van warmte door verdamping, via het vochtige neusslijmvlies dat de neusholte bedekt, verloren. Zo wordt het thermoregulerende vermogen van het dier nog verder aangetast. Bijgevolg komt hyperthermie vaak voor bij deze rassen, omdat ze niet efficiënt kunnen afkoelen. Hierdoor worden ze vatbaar voor hittestress en een hitteberoerte, die tot de dood kan leiden (Mellema en Hoareau, 2015).

## Larynxparalyse

Larynxverlamming of larynxparalyse is het gevolg van een disfunctie van de recurrenthe larynxzenuw die de abductie van het arytenoïd kraakbeen tijdens de inspiratie belemmert, wat leidt tot een inspiratoire stridor en benauwdheid van de luchtwegen (Clarke, 2015). Het is een veel voorkomende vorm van obstructie van de bovenste luchtwegen, die over het algemeen voorkomt bij grote hondenrassen van middelbare tot oude leeftijd. Een studie suggereert dat Labrador Retrievers oververtegenwoordigd zijn (Thieman et al., 2010). Larynxparalyse kan aangeboren of verworven zijn, en afhankelijk van de etiologie, is unilaterale of bilaterale aantasting aanwezig. Er zou ook een erfelijke vorm beschreven zijn bij de Siberische husky en de bouviërs des Flandres (Kitshoff et al., 2013). Een Autosomaal dominante overerving van het gendefect resulteert in degeneratie van de nervus laryngeus recurrens (Kitshoff et al., 2013). Aangeboren en verworven larynxverlamming zijn beschreven bij honden. Deze aandoening is ook bij katten vastgesteld, hoewel lang niet zo vaak voorkomend als bij honden (Clarke, 2015). De aangeboren vorm is gerapporteerd bij verschillende hondenrassen: Rotweilers, bouviërs des Flandres, bull terriers, Dalmatiërs, Duitse Herders, Afghaanse windhond, Cocker Spaniëls, Teckels, Miniatuur Schnauzers en Siberische huskies (Kitshoff et al., 2013). Bij deze vorm komen de symptomen tot uiting bij jonge dieren. Verworven larynxparalyse kan het gevolg zijn van trauma en verschillende aandoeningen zoals: miasthenia gravis, hypothyroïdie, hypoadrenocorticisme, neuropathies, caudale hersenstam aandoeningen, paraneoplastische syndromen, idiopathische myositis, systemische lupus erythematosus en organofosfaat intoxicatie (Kitshoff et al., 2013). De term 'geriatric onset laryngeal paralysis polyneuropathy' (GOLPP) wordt gebruikt om de verworven idiopathische vorm van larynxparalyse aan te duiden (Kitshoff et al., 2013).

#### 3.1.1.4 Leeftijd

In optimale omstandigheden heeft het lichaam een constante temperatuur nodig. Zoals hierboven beschreven, worden allerlei thermoregulatorische mechanismen geactiveerd om opnieuw een optimale lichaamstemperatuur te kunnen voorzien, wanneer de lichaamstemperatuur afwijkt van zijn normaalwaarden. Deze mechanismen kunnen echter variaties vertonen naargelang de leeftijd van het individu.

Volgens Székely en Garai (2018) zijn jonge individuen vatbaarder voor hyperthermie. Ondanks hun groter vasodilaterend vermogen, is de drempel hiervoor hoger dan bij volwassen individuen. Hierdoor wordt het warmteverlies beperkt, wat resulteert in een verhoogde kans op hyperthermie.

Bij oudere individuen zijn de thermoregulatorische mechanismen evenals gelimiteerd. De gedaalde tolerantie zou gelinkt zijn aan eventuele aanwezigheid van dehydratatie en chronische aandoeningen zoals neurologische, respiratoire of cardiovasculaire aandoeningen (al Mahri and Bouchama, 2018; Székely en Garai, 2018; Hall et al., 2020). Tijdens een periode van hittestress moet het hartdebiet toenemen om een goede huiddoorbloeding te blijven voorzien. Dit wordt bij oudere individuen gelimiteerd door een verhoogde tonus van de venen (Székely en Garai, 2018). Ook een verminderde cardiovasculaire respons door eventuele verworven hartaandoeningen, verminderde acclimatisatie en inname van geneesmiddelen die een effect uitoefenen op het thermoregulerend vermogen worden vaak als risicofactoren gezien bij de oudere populatie (Hemmelgarn en Gannon, 2013). Een verminderde wateropname of aandoeningen leidend tot hypovolemie resulteren in een verminderde huiddoorbloeding, met een verminderd thermoregulerend vermogen tot gevolg (Hackett, 2001). Zeker in een warme omgeving is het van belang om voldoende water op te nemen om dehydratatie tegen te gaan. Zeker voor oudere individuen kan dit een uitdaging zijn, gezien deze de neiging hebben om minder water op te nemen (Székely en Garai, 2018).

De hierboven beschreven risicofactoren zijn vooral bevindingen uit humane studies. Soortgelijke bevindingen kunnen gesteld worden bij ouder wordende veterinaire patiënten (Hemmelgarn en Gannon, 2013). De recente studie van Hall et al. (2020) toonde echter wel aan dat geriatrische honden een hoger risico bezitten op het ontstaan van hittegerelateerde aandoeningen.

#### 3.1.1.5 Ras

Een van de meest voorkomende oorzaken van een verminderde warmteafgifte zijn congenitale of verworven anatomische abnormaliteiten aan de bovenste luchtwegen. Brachycephale hondenrassen of patiënten met larynxparalyse zijn hier voorbeelden van. Zoals hierboven aangehaald hebben brachycephale rassen een kleiner neusoppervlak, welke koeling door evaporatie belemmert. Structurele abnormaliteiten zoals vernauwde neusgaten en een verlengd zacht gehemelte zorgen vaak voor een partiële of een volledige obstructie van de bovenste luchtwegen. Hyperthermie is dus een veel voorkomend gevolg bij honden met een uitgesproken brachycephale anatomie (Hemmelgarn en Gannon, 2013).

Volgens een recente studie van Hall et al. (2020) worden raszuivere honden als risicogroepen beschouwd. Deze honden hebben meer kans op het hebben van een overdreven conformatie zoals brachycephalie, een dikke vacht of een reusachtige lichaamsgrootte, wat hun thermoregulerend vermogen limiteert. Een hoger percentage van raszuivere honden werd tijdens deze studie aangeboden bij een dierenartsenpraktijk (Hall et al., 2020).

In een studie van Briese en Cabanac (1991) werd aangetoond dat emotionele stress een stijging van de lichaamstemperatuur veroorzaakt. Deze temperatuursverhoging komt tot stand door een veranderde setpoint, gelijkend op deze zoals bij koorts. Nerveuze hondenrassen zijn meer vatbaar voor het ontwikkelen van stressgerelateerde complicaties zoals gastro-intestinale aandoeningen en hyperthermie. Windhonden zijn hier een voorbeeld van (Cuvelliez en Rondenay, 2002). Een studie van Salonen et al. (2020) bracht de angstgerelateerde gedragsproblemen bij gezelschapshonden in kaart. Enkele raspre-disposities werden gelinkt aan de verschillende oorzaken van angst. Gevoeligheid voor geluid blijkt de meest voorkomende angst te zijn bij honden, met een prevalentie van 32% in deze studie. De Lagotto Romagnolos zou hier het meest gevoelig voor zijn (Salonen et al., 2020). Eken et al. (2015) toonde aan dat 'working'-rassen significant meer agressie vertoonden in vergelijking met de 'non-

working'-rassen, met de Duitse Herder en de Kelpie als voorbeelden. In beide studies kwam de Schnauzer als meest agressief hondenras naar boven (Eken Asp et al., 2015; Salonen et al., 2020). Stress wordt verder in deze literatuurstudie verder beschreven als exogene predisponerende factor voor hyperthermie.

Vervolgens zouden de vachtdensiteit en -kleur ook als risicofactoren aanzien worden. Een zwarte of donkere vacht zou meer warmte absorberen dan een witte of lichte vachtkleur (McNicholl et al., 2016). Echter wordt volgens de studie van Neander et al. (2019) geen verschil opgemerkt in temperatuurstijging tussen dieren met een lichte en donkere vachtkleur. Anderzijds zorgt de vacht voor thermische isolatie, die wordt bepaald door dikte en dichtheid. De kenmerken van vacht wat betreft vachtlengte en dichtheid zijn van invloed op de snelheid van de warmteoverdracht. De isolatie van de pels wordt beïnvloed door de tijd van het jaar, en in koude omgevingen, door piloerectie, waardoor de isolatiewaarde met 10-15% kan toenemen (Potter et al., 2020).

#### 3.1.1.6 *Inspanning*

Hyperthermie kan geïnduceerd worden door inspanning. De lichaamstemperatuur zal stijgen bij langdurige inspanning, zelfs van matige intensiteit, als gevolg van de warmteproductie die gepaard gaat met de spieractiviteit (Miller, 2015). Zelf wanneer extreme hitte of een hoge luchtvochtigheid geen rol spelen, kan er een temperatuur bereikt worden welke totale lichaamsafkoeling nodig heeft. Dit is voornamelijk het geval bij honden die niet vaak bewegen, te zwaar zijn, een dikke vacht hebben of een respiratoire aandoening hebben (Miller, 2015).

Hyperpyrexie is een medische noodtoestand waarbij een patiënt een zeer hoge lichaamstemperatuur heeft (Miller, 2015). Deze sterke verhoging wordt geassocieerd met matig tot extreme inspanningen in een warme en vochtige omgeving. Deze aandoening wordt het vaakst gezien bij jachthonden of honden die samen gaan joggen met de eigenaar (Miller, 2015). De evaporatieve afkoeling door hijgen is minimaal in een vochtige omgeving. Bijkomstig kan extreme inspanning zorgen voor een vasodilatatie en verhoogde bloedvloeitoevlucht ter hoogte van de skeletspieren, maar een vasoconstrictie van de huidbloedvaten, zodat de perifere warmteafgifte wordt belemmerd. Veel van deze honden stoppen niet tot ze zwak zijn, wankelen of ineen zakken. Het is daarom belangrijk om bij verdenking van hyperpyrexie de lichaamstemperatuur te meten wanneer de hond tekenen van zwakte vertoont. Wanneer een lichaamstemperatuur boven 41 graden Celsius gemeten wordt, heeft het dier zo snel mogelijk volledige afkoeling van het lichaam nodig (Miller, 2015).

#### 3.1.1.7 *Epilepsie*

Hyperthermie kan aanschouwd worden als oorzaak en gevolg van epilepsie. Epileptische aanvallen resulteren in hyperthermie omwille van overmatige spieractiviteit tijdens de gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen. Verder kan autonome activiteit ook zorgen voor een verhoging van lichaamstemperatuur. Uitgebreide hersenschade wordt gezien als gevolg van deze hyperthermie (Pollandt en Bleck, 2018). Bovendien kan hyperthermie gedissemineerde intravasculaire stolling en de dood tot gevolg hebben (de Lahunta et al., 2021).

Epilepsie verwijst naar recidiverende aanvallen als gevolg van een intracraniële oorzaak en kan worden onderverdeeld in echte epilepsie en symptomatische epilepsie (Vernau en LeCouteur, 2009). Aanvallen door organische, metabole of idiopathische oorzaken komen vaak voor bij gezelschapsdieren (Miller, 2015). Status epilepticus is een levensbedreigende neurologische noodsituatie, en een veel voorkomende eerste klacht op de spoedeisende hulp van een dierenartsenpraktijk. Status epilepticus kan leiden tot ernstige systemische melkzuurvergiftiging, shock en acuut nierfalen (Vernau en LeCouteur, 2009). Hyperthermie in combinatie met verhoogde spieractiviteit kan het gevolg zijn, vooral als de aanvallen langdurig zijn of in clusters voorkomen. De eerste zorg van de clinicus moet erin bestaan de aanvallen te stoppen, maar wanneer er een aanzienlijke hyperthermie optreedt, wordt ook totale lichaamsafkoeling aanbevolen (Miller, 2015).

#### 3.1.1.8 *Hormonaal geïnduceerde hyperthermie*

Lichaamswarmte kan op verschillende manieren verkregen worden. Zo speelt de omgevingstemperatuur hierin een rol, evenals het verhogen van het basale metabolisme. Onder het

basale metabolisme verstaan we: het katabolisme van intracellulaire proteïnen, koolhydraten en vetten. Een verhoging van het basale metabolisme kan verkregen worden door de zogehete 'shivering en nonshivering' thermogenese. Deze worden respectievelijk gegeneerd in de skeletspieren en het bruin vetweefsel. Anderzijds kunnen schildklierhormonen, catecholamines en activatie van het sympathisch zenuwstelsel evenzeer zorgen voor een verhoging van het basale metabolisme (al Mahri en Bouchama, 2018).

Hypermetabole aandoeningen zoals hyperthyroïdie en pheochromocytoma leiden tot een verhoogd metabolisme of vasoconstrictie, wat resulteert in een gestegen warmteproductie, een verminderde warmteafgifte of beide (Allen, 2020). Deze aandoeningen leiden meestal niet tot een ernstige hyperthermie, welke een totale lichaamsafkoeling vraagt, maar hypertherme condities kunnen waargenomen worden (Miller, 2015).

Hyperthyroïdie bij de hond is vaak het gevolg van een schildkliercarcinoma, welke een overmaat aan schildklierhormonen produceert. Slechts 10-20% van alle schildkliercarcinoma's resulteert in hyperthyroïdie (Panciera, 2013), welke functionele tumoren genoemd worden. Het merendeel van de schildkliertumoren bij de hond zijn niet functioneel en leiden bijgevolgd dus niet tot hyperthyroïdie (Scott-Moncrieff, 2015). Exogene hyperthyroïdie kan evenzeer voorkomen, welke een gevolg is van een overmatige opname van schildklierhormonen die ingezet worden als therapie voor hypothyroïdie (Panciera, 2007; Cornelissen et al., 2014). Anderzijds kent hyperthyroïdie ook een diëtair oorsprong. Dit komt in zeldzame gevallen voor wanneer dieren een BARF (Bone and Raw Food) dieet krijgen (Cornelissen et al., 2014). Schildklierhormonen worden niet aangetast door maagzuur en kunnen in de maag geabsorbeerd worden, waarna ze zo in de systemische circulatie terechtkomen (Cornelissen et al., 2014).

Een overproductie van catecholamines kan het gevolg zijn van een pheochromocytoma. Dit is een tumor uitgaande van de catecholamine producerende cellen gelegen in het bijniermerg. Net zoals bij de mens is dit een zeldzame tumor die slechts 0,01-0,1% van alle tumoren bij de hond representeert (Reusch, 2015). Onder catecholamines verstaat men: adrenaline, noradrenaline en dopamine. Deze hormonen voeren hun functie uit door te binden met de hun receptoren en induceren zo een stressreactie van het lichaam (Reusch, 2015). Catecholamines veroorzaken een verhoging van de hartcontractiliteit, hartfrequentie, de bloeddruk en de ademhalingsfrequentie; een relaxatie van het gastro-intestinaal stelsel en de spieren van de blaas; een verhoging van de bloedglucosespiegel, vrije vetzuren en de alertheid (Reusch, 2013, 2015).

#### *3.1.1.9 Pathologische hyperthermie*

Hypothalamusletsels kunnen het thermoregulerend centrum uitschakelen, wat leidt tot een verminderde reactie op zowel een warme als een koude omgeving (Miller, 2015).



### 3.1.2 Exogene factoren

Naast individueel predisponerende factoren hebben omgevingsfactoren en andere exogenen factoren zoals inname van bepaalde geneesmiddelen ook invloed op het thermoregulerend vermogen van het lichaam. Verder brengt stress evenzeer een temperatuursverhoging met zich mee, alsook een gebrekkige acclimatisatie.

#### 3.1.2.1 Farmacologische hyperthermie

Bepaalde klassen van geneesmiddelen kunnen op verschillende manieren interfereren met warmteproductie of -afgifte (Calle et al., 2013; Reusch, 2015; Adams en Jardine, 2020). Verder krijgt men soms ook te maken met een overdreven warmteproductie tijdens anesthesie, maligne hyperthermie genaamd. Dit is een overdreven reactie op inhalatieanesthetica of succinylcholine, welke een genetische oorsprong kent (Hopkins et al., 2018).

#### Farmacologische middelen

Geneesmiddelen die interfereren met de hogervermelde fysiologische processen, verhogen uiteraard het risico op hittegerelateerde disfuncties. Hierbij denkt men vooral aan vasoconstrictoren en bèta-blokkers omdat deze geneesmiddelen de mogelijkheid beperken om grotere hoeveelheden bloed naar de huid te sturen (Reusch, 2015). Een ongunstig effect gaat ook uit van medicijnen die het circulerend volume verlagen, zoals diuretica en laxatieven. Centraal inwerkende farmaca zoals fenothiazinen kunnen eveneens de thermoregulatorische processen negatief beïnvloeden (Calle et al., 2013; Adams en Jardine, 2020). In Tabel 2 wordt een opsomming gegeven van de geneesmiddelen met een effect op het thermoregulerend vermogen.

Tabel 2: Geneesmiddelen met effect op het thermoregulerend vermogen

KLASSE GENEESMIDDEL	MECHANISME
Antidepressiva	Gestegen warmteproductie
Beta-blokkers en calciumkanaal blokkers	Verminderde hartdebiet 'verhogingen'
Diuretica	Depletie van vocht en elektrolyten
Phenothiazine	Gewijzigde hypothalamische functie
Nsaid	Verhoogde kans op darm- en levertoxiciteit
Sympathicomimetica	Gestegen warmteproductie Gestegen hartfrequentie en bloeddruk

#### Maligne hyperthermie

Maligne hyperthermie (MH) is een hitte gerelateerde aandoening welke gepaard gaat met een overmatige inwendige warmteproductie. Deze aandoening wordt onderscheiden van andere hittegerelateerde aandoeningen vanwege het gebrek aan mentaal bewustzijn (Hopkins et al., 2018). Maligne hyperthermie is een zeldzame genetische aandoening die voorkomt bij verschillende diersoorten. Bij het varken wordt dit het 'Porcine stress syndroom' genoemd. Het wordt veroorzaakt door een stoornis ter hoogte van de calciumkanalen, waarschijnlijk als gevolg van het selectief fokken tot extreem gespierde dieren (van Ditmarsch, 2008).

Maligne hyperthermie komt voor bij genetisch gepredisponerde individuen welke blootgesteld worden aan inhalatieanesthetica of succinylcholine (Hopkins et al., 2018). Ook door stress kan de ziekte tot uiting komen (van Ditmarsch, 2008). De tot nu geïdentificeerde genetische defecten veroorzaken myoplasmatische calcium dysregulatie. Gestegen myoplasmatisch calcium zorgt voor een hypermetabolisme en verhoogde contractiliteit van de skeletspieren. Dit leidt tot verhoogde warmteproductie, zuurstofverbruik, CO<sub>2</sub>-productie, sympathicus stimulatie, spierrigiditeit,

rhabdomyolyse en diffuus intravasale stolling (Hopkins et al., 2018). Het toegenomen zuurstofverbruik en koolstofdioxideproductie leiden tot intense sympatische stimulatie wat een progressieve tachycardie en respiratoire acidose veroorzaakt (Sprague et al., 2018). Volgens Kustritz (2006) is de genetische aandoening gekend bij de American cocker spaniël, Border collie, Doberman Pinscher, Windhond, Labrador Retriever, Pointer en de Sint-Bernard.

Verwijdering van het oorzakelijk agens en afkoeling van het gehele lichaam kunnen de dood voorkomen. Dantroleen-natrium, een spierverslapper, is een specifieke en doeltreffende therapie voor maligne hyperthermie. Het werkt door binding aan de ryanodinereceptor om de excitatie-contractie-koppeling in de skeletspieren te onderdrukken. Het wordt toegediend aan een dosis van 1 tot 3 mg/kg IV of 1 tot 5 mg/kg PO (Miller, 2015).

### 3.1.2.2 Omgevingsfactoren

Verschuillende omgevingsfactoren kunnen de thermoregulerende mechanismen beïnvloeden, met een verminderde warmteafgifte als gevolg. De luchtvochtigheid, ventilatie en omgevingstemperatuur spelen hierbij een belangrijke rol. Ook onvoldoende wateropname of schaduwmogelijkheid kunnen de negatieve gevolgen van hyperthermie versterken. In Tabel 3 wordt een overzicht gegeven van de verschuillende omgevingsfactoren welke een invloed hebben op de thermoregulatie.

Tabel 3: Predisponerende omgevingsfactoren die de thermoregulatie beïnvloeden

<b>PREDISPONERENDE OMGEVINGSFACTOR</b>	<b>MECHANISME</b>
Verminderde ventilatie	Verminderde warmteafgifte door conductie, convectie, radiatie en evaporatie
Verhoogde vochtigheid	Verminderde warmteafgifte door evaporatie
Onvoldoende wateropname	Hypovolemie dat leidt tot verminderde perifere vasodilatatie en afkoeling
Hoge omgevingstemperatuur	Verminderde warmteafgifte door conductie, convectie en radiatie
Onvoldoende schaduwmogelijkheid	Verminderde warmteafgifte door conductie, convectie en radiatie

### 3.1.2.3 Stress

In de literatuur is beschreven dat stress een verhoging van de lichaamstemperatuur kan induceren (Adriaan Bouwknecht et al., 2007). De studie van Travain et al. kan dit evenzeer bevestigen (2015). 20 honden werden blootgesteld aan een stressvolle situatie, om daarna de oculaire temperatuur te meten met behulp van een infrarood thermograaf. Vooraleer aan de eigenlijke test te beginnen, werd een rectale temperatuurmeting gedaan om deze te correleren met de oculaire temperatuur. Resultaten van deze pre-test onthullen dat oogtemperatuur een goede indicator is voor de gehele lichaamstemperatuur. Gezien de positieve correlatie tussen oog- en rectale temperatuur, werd een tweede meting uitgevoerd door een onbekende dierenarts. Zo probeerde men een negatieve psychologische toestand op te wekken bij de honden. Voor, tijdens en na de test werden het gedrag en de oculaire temperatuur gemeten, waarna men een verhoogde temperatuur kon vaststellen. De procedure bracht geen fysisch letsel toe aan de hond, wat dit een psychologische stressor maakt als gevolg van bedreigde omgeving of gebrek aan controle op externe gebeurtenissen. Gezien de helft van de honden tijdens het onderzoek een 'freezing response' vertoonde, kan de temperatuurverhoging niet gelinkt worden met fysieke inspanning, maar wel met een toestand van emotionele stress. Als respons op een stress wordt de hypothalamus-hypofyse-bijnier as geactiveerd, welke positieve effecten heeft op het metabolisme dankzij de sympatische activatie, welke het lichaam klaarstoomt op een 'fight or flight' reactie. Terwijl de parasympaticus activatie predominant is tijdens passieve reacties, zoals 'freezing'. De gestegen oculaire temperatuur kan zo verklaard worden door perifere vasodilatatie als gevolg van deze parasympaticus activatie.

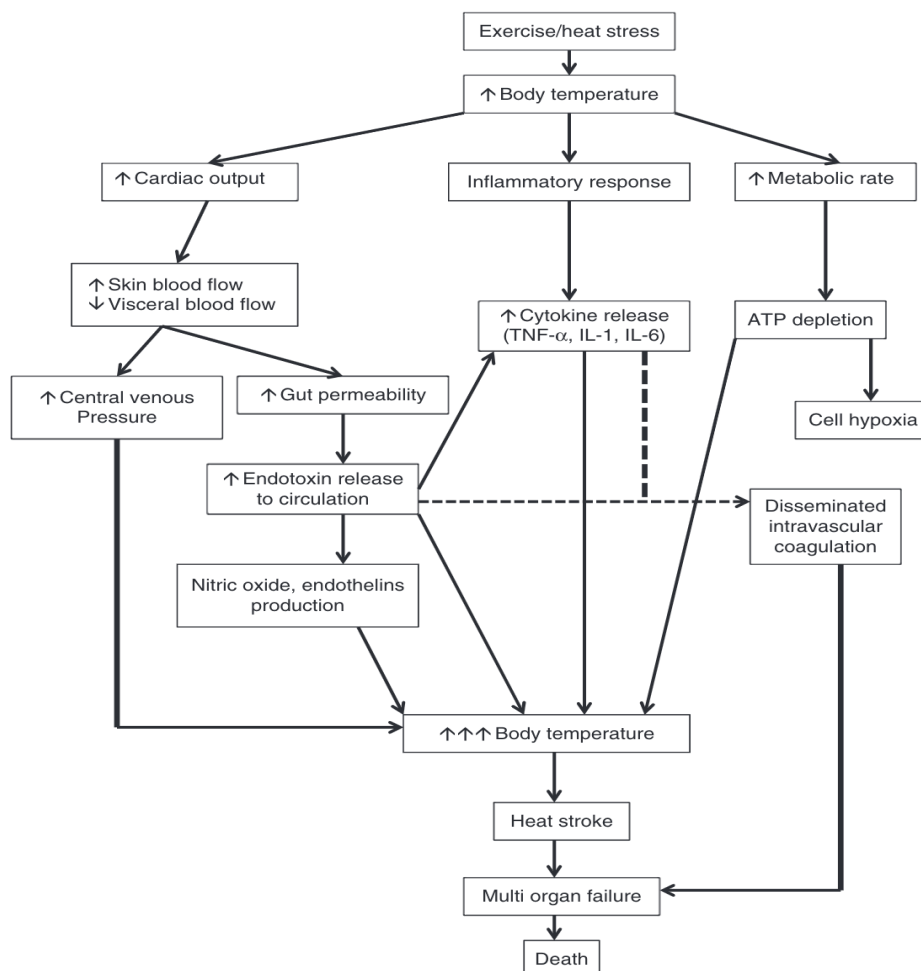
De bevinding van deze studie kwamen overeen met deze gevonden in andere studies (Fallani et al., 2007; Hennessy, 2013; Part et al., 2014). Hoewel de hierboven beschreven studie van Travain et al. (2015) als eerste gebruik maakte van infrarood thermografie om temperatuurveranderingen waar te nemen tijdens psychologische stress bij honden.

#### *3.1.2.4 Gebrekkige acclimatisatie*

Acute blootstelling aan een warme en/of vochtige omgeving zorgt voor thermale belasting, zeker bij inspanning. Dit heeft een negatieve invloed op de prestatie en is een risicofactor voor warmte-intolerantie (Adams en Jardine, 2020). Zoals eerder beschreven is acclimatisatie een mechanisme om de kans op hittegerelateerde aandoeningen te verminderen. Dit mechanisme van hitte-aanpassing verwijst naar de fysiologische aanpassing van het lichaam op een wederkerende verhoogde lichaamstemperatuur (Adams en Jardine, 2020). Deze temperatuursverhogingen kunnen een gevolg zijn van verhoogde omgevingstemperaturen, maar ook van herhaalde inspanning (Kenny et al., 2018). Deze fysiologische aanpassingen zijn afhankelijk van het type, de intensiteit, de duur, de frequentie en het aantal hitte-blootstellingen (Kenny et al., 2018).

## 4 Pathogenese van hittegerelateerde aandoeningen

Om de pathogenese van hittegerelateerde aandoeningen te begrijpen, moeten we de systemische en cellulaire respons van hittestress begrijpen. Zoals eerder beschreven induceert hittestress thermoregulatie, acclimatisatie, acute fase respons en productie van heat shock eiwitten (HSP) om een temperatuurstijging tegen te gaan (Yan et al., 2006). Wanneer hittestress het compenserend vermogen van het lichaam overtreft, zal de centrale veneuze druk dalen als gevolg van een perifere vasodilatatie en systemische vasoconstrictie. Cardiovasculair falen en productie van inflammatoire cytokines zoals tumornecrosefactor alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukine-1 (IL-1) en interleukine-6 (IL-6) zijn hier een gevolg van (Yan et al., 2006). Deze factoren leiden tot overmatige activering van leukocyten en endotheelcellen, waardoor talrijke proinflammatoire en anti-inflammatoire cytokinen vrijkomen, stolling wordt geactiveerd en fibrinolyse wordt geremd (Drobatz, 2015). Deze veranderingen zetten de endotheelcellen aan tot productie van vasoactieve stoffen zoals stikstofoxide en endothelines. De interactie tussen al deze stoffen heeft een temperatuurverhoging en afwijkingen aan het centrale zenuwstelsel als gevolg (Miyake, 2013). Directe endotheelschade door de hitte, gecombineerd met een initiële hypercoagulabele toestand, resulteert in microtrombose en progressieve weefselschade. Dit alles kan leiden tot disfunctie van verschillende orgaanstelsels (Drobatz, 2015). Gezien deze multisystemische problemen, moeten deze dieren worden beoordeeld en gecontroleerd op meervoudig orgaanfalen, met bijzondere aandacht voor het ademhalings-, het cardiovasculaire, het nier-, het maag- en darmstelsel en het centrale zenuwstelsel, alsook voor het stollingssysteem. (Drobatz, 2015). In Figuur 1 wordt een weergave gegeven van de pathofysiologie ernstige hittegerelateerde aandoeningen.



Figuur 1: De pathofysiologie van een hitteberoerte (Adams and Jardine, 2020)

## 5 Gevolgen van hyperthermie voor het lichaam

Wanneer hyperthermie onbehandeld blijft, kan dit zware gevolgen hebben voor het lichaam. Multipel orgaanfalen (Multiple Organ Dysfunction, MOD) is de meest ernstige complicatie. Dit wordt gekarakteriseerd door: circulaire collaps, encephalopathie, acute nierfalen, diffuus intravasale stolling (DIC), rhabdomyolise, myocard aandoeningen, leverfalen, acute respiratoire stress syndroom (ARDS), endotheliale dysfunctie en intestinale ischemie of infarcten (Johnson et al., 2006). Erge hyperthermie kan leiden tot de dood (Bruchim et al., 2006).

### 5.1 Aantasting van het coagulatiesysteem

Thermale schade aan het endotheel veroorzaakt vasculaire schade over het hele lichaam en activeert de coagulatie om deze vasculaire letsels te herstellen (Bruchim et al., 2006). Beschadiging van het endotheel zorgt voor een vrijstelling van thromboplastine en factor XII, welke de coagulatie en complement cascade activeren (Bruchim, 2012). Dit resulteert in een systemisch inflammatoir respons en een 'overdreven' coagulatie over het gehele lichaam (Bruchim et al., 2006). Hiernaast leidt necrose van de cellen in de verschillende orgaansystemen tot een vrijstelling van coagulatiefactoren en bloedplaatjes, wat bijdraagt aan het ontstaan van diffuus intravasale stolling (Disseminated intravascular coagulation or DIC) (Bruchim, 2012). Dit laatste wordt bijgevolg vaak gezien bij thermale stress en zorgt voor veralgemeende klontervorming in het lichaam, welke kan leiden tot multipel orgaanfalen (Kenny et al., 2018).

Hittestress zorgt voor langere stollingstijden, wat een vroege detectie van de activatie van het coagulatiesysteem mogelijk maakt (Kenny et al., 2018). In een later stadium van DIC is een verlaagd aantal trombocyten te zien, secundair aan het gestegen verbruik en/of verlies van deze bloedplaatjes (Drobatz, 2015). Bijgevolg wordt de klinische presentatie van DIC gekenmerkt door petechiën, ecchymosen, hematoschezie, hematemese en hematurie (Bruchim, 2012; Drobatz, 2015). Wanneer trombocytopenie opgemerkt wordt op hematologisch onderzoek, moet een bloeduitstrijkje gemaakt worden om deze trombocytopenie te bevestigen.

### 5.2 Aantasting van de nieren

In de nieren leidt thermale schade tot aantasting van het renaal tubulaire epitheel. Een gedaalde renale bloedvloeit door hypoperfusie en microthrombie als gevolg van DIC, dragen bij tot de pathogenese van nierfalen. Klinisch uit zich dit in oligurie of anurie met verhoogde creatiniewaarden in het bloed (Bruchim, 2012). Azotemie komt vaak voor bij erge hittegerelateerde aandoeningen en is een resultaat van pre-renale en renale mechanismen. In een studie van Bruchim (2006) werd tubulaire necrose vastgesteld bij 5 honden die een postmortem onderzoek ondergingen. Aangezien acute nierinsufficiëntie als potentiële complicatie wordt gezien, is het daarom belangrijk om de urineproductie bij deze patiënten op te volgen (Drobatz, 2015).

### 5.3 Aantastig van de lever

Veralgemeende necrose in de lever wordt veelvuldig waargenomen bij erge en/of langdurige hyperthermie. Hypoperfusie en microthrombie dragen bij tot deze leverdysfunctie. Gestegen leverenzymen zijn zo veelvoorkomend dat normale leverwaarden de diagnose van erge hittegerelateerde aandoeningen in vraag stellen (Bruchim, 2012). Dieren die overlijden aan de gevolgen van hyperthermie vertonen petechiën op leverkapsel en congestie leversinusoiden op autopsie (Stern, 2018).

### 5.4 Aantasting van het gastro-intestinaalstelsel

Hypotensie en thermale schade leiden tot erge epitheliale schade en necrose van het darmepitheel. Dit kan resulteren in hemorrhagische diarree, hematemesis, maagulcers en sepsis waarbij darmbacteriën in de bloedbaan terechtkomen (Bruchim, 2012; Drobatz, 2015).

## 5.5 Aantasting van het cardiovasculair stelsel

Door de renale en gastro-intestinale vasoconstrictie en de perifere vasodilatatie wordt er initieel een verhoging van de cardiac output en een daling van de vasculaire resistentie waargenomen. Deze respons is een poging om de circulatie van centraal naar perifeer te verschuiven. Zo kan een verdere stijging van de lichaamstemperatuur voorkomen worden. Wanneer dit niet lukt, volgt toch een dilatatie van de gastro-intestinale bloedvaten, wat samen met de perifere vasodilatatie zorgt voor veneuze pooling van het bloed. Deze pooling zorgt voor een daling van het circulerend volume, wat een verminderd hartdebiet en een falen van de warmte-uitwisselingsmechanismen veroorzaakt (Kenny et al., 2018).

De meeste honden worden aangeboden in een hyperdynamische staat. De mucosae zijn hyperemisch en de capillaire vullingstijd is erg kort (<2 seconden). De pols is vaak zwak door de hypovolemie secundair aan het evaporatief vochtsverlies, braken, diarree, en de perifere vasodilatatie. Een gestegen hartfrequentie wordt waargenomen als gevolg van een compensatoire sinus tachycardie. Ventriculaire aritmieën worden geassocieerd met een slechtere prognose, maar deze worden zelden waargenomen (Drobatz, 2015).

## 5.6 Aantasting van het ademhalingsstelsel

Zorgvuldig onderzoek van het ademhalingsstelsel is aanbevolen, aangezien evaporatie via de ademhalingswegen een belangrijk mechanisme is voor hitteverlies. Een harde en luide ademhaling hoorbaar zonder stethoscoop wijst op bovenste luchtweg abnormaliteiten (Drobatz, 2015). Een longauscultatie wordt bij voorkeur uitgevoerd om longgeluiden te detecteren. Veel patiënten met erge hittegerelateerde aandoeningen moeten braken, daarom moet men altijd bedacht zijn op aspiratiepneumonie (Drobatz, 2015). Bloedingen ter hoogte van het longparenchym kunnen voorkomen wanneer DIC wordt vastgesteld. Dit resulteert in luide longgeluiden. Respiratoire symptomen worden echter zelden waargenomen bij patiënten met hittegerelateerde aandoeningen (Drobatz, 2015). Maar enkele studies stelden vast dat het merendeel van de honden die stierven door een hitteberoerte hyperemie, oedeem en bloedingen ter hoogte van de longen vertoonden (Bruchim et al., 2009; Stern, 2018).

## 5.7 Aantasting van het centraal zenuwstelsel

Dysfunctie van het centrale zenuwstelsel kan een gevolg zijn van lage cerebrale perfusie, cerebraal oedeem of direct neuronale schade. Hyperthermie kan degeneratie van de neuronen veroorzaken. Bij honden is het aangetoond dat het centrale zenuwstelsel een intrinsieke resistentie kent voor thermale schade. Dit staat een hogere lichaamstemperatuur toe vooraleer een uiting van centrale zenuwstelsel abnormaliteiten waargenomen kunnen worden (Bruchim et al., 2006; Johnson et al., 2006; Bruchim, 2012).

## 6 Behandeling van hypertherme patiënten

### 6.1 Algemeen aspecten van de behandeling

Een daling van de lichaamstemperatuur primeert in de behandeling van hittestress (Johnson et al., 2006; Bruchim, 2012; Drobatz, 2015). Het is namelijk aangetoond dat de ernst van de weefselschade verband houdt met zowel de graad als de duur van de hyperthermie (al Mahri en Bouchama, 2018). Milde hyperthermie verdwijnt vaak als men de hond laat rusten in een koele omgeving. Het opnieuw meten van de temperatuur na 20 minuten helpt om de diagnose hyperthermie te stellen. Het aanbieden van koel water via de mond als de hond algemeen nog in orde is, is nuttig. Vaak is geen verdere behandeling nodig (Packman, 2015).

Ernstige gevallen van hyperthermie moeten met spoed behandeld worden. De behandeling is gericht op koeling van het gehele lichaam. Dit heeft tot doel de lichaamstemperatuur snel te verlagen om secundaire schade te voorkomen (Packman, 2015). Snelle handelingen zijn nodig, maar het dier te snel afkoelen is evenzeer tegenaangewezen, aangezien de normale thermoregulatorische mechanismen verstoord zijn. Koelingsmaatregelen moeten worden gestopt wanneer een rectale temperatuur van 39,4°C is bereikt om hypothermie te vermijden. Ondanks dit is het niet ongevoerd dat gehospitaliseerde dieren een lichaamstemperatuur tussen 35 – 37,8°C bereiken binnen de eerste uren van de therapie (Drobatz, 2015).

De initiële behandeling houdt in om verdere temperatuurverhoging tegen te gaan door het stoppen van alle inspanningen en/of de patiënt naar een koelere plaats te brengen (Kenny et al., 2018). De hond nat maken met koud water is de eenvoudigste en snelste manier om de lichaamstemperatuur te verlagen (Drobatz, 2015). De vacht verwijderen bij dikbehaarde dieren is zelden nodig om warmteverlies te vergemakkelijken (Drobatz, 2015). Elke onderliggende aandoening die gepaard gaat met voortdurende spieractiviteit en warmteontwikkeling moet worden behandeld (antiepileptica voor status epilepticus) (Packman, 2015). Een onmiddellijke stabilisatie van de patiënt is



Figuur 2: Een 6 maand oude Labrador Retriever die afgekoeld wordt doormiddel van het plaatsen van natte handdoeken over het lichaam (Packman, 2015).

cruciaal om de verdere progressie van hittegerelateerde aandoeningen te stoppen. Zo wordt het risico op sterfte verkleind. Wanneer er onvoldoende gereageerd wordt op de initiële behandeling, of wanneer er een vermoeden is van een hitteberoerte, moet de therapie aangevuld worden (Kenny et al., 2018). De hond nat maken en voor een ventilator positioneren is evenzeer een erg efficiënte afkoelingsmethode welke berust op evaporatie, conductie en convectie (Johnson et al., 2006; Packman, 2015). Het plaatsen van natte handdoeken omheen de patiënt kan ook gebruikt worden (Figuur 2) (Packman, 2015). Het dier in een ijs waterbad stoppen wordt niet aanbevolen (Johnson et al., 2006; Drobatz, 2015). Dit verhindert het afkoelingsmechanisme doordat het ijs zorgt voor een perifere vasoconstrictie, wat zorgt voor een verminderde huiddoorbloeding en capillaire 'sludge'. Dit resulteert in een temperatuurverhoging en een vergrote kans op DIC. Daarnaast zorgt ijs voor beven van het lichaam, wat resulteert in warmteproductie. Verder is contact met ijs onaangenaam voor het dier (Johnson et al., 2006).

Interne conductie technieken zoals gekoelde peritoneum- en/of maagspoelingen of darmspoelingen (enemas, klysma) met koud water kunnen ook ingezet worden. Deze technieken zijn echter wel erg invasief en kunnen complicatie zoals aspiratiepneumonie en septische peritonitis met zich meebrengen (Drobatz, 2015).

Zodra de hond gestabiliseerd is, zal bloedonderzoek worden uitgevoerd om orgaanbeschadiging, acidose en elektrolytafwijkingen op te sporen. Een verlaagd cholesterolgehalte, laag albuminegehalte, laag totaal eiwitgehalte, verhoogd creatininegehalte en verhoogd totaal bilirubinegehalte worden alle in verband gebracht met een slechtere prognose (Packman, 2015).

Het gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) is gecontra-indiceerd in gevallen van hitteberoerte. Zij kunnen bijdragen tot iatrogene hypothermie, gastro-intestinale ulceraties veroorzaken en de eventuele ischemische nierbeschadiging verergeren (Packman, 2015).

De prognose bij een hitteberoerte is wisselend en hangt af van de hoeveelheid orgaanschade die aanwezig is voordat het lichaam wordt afgekoeld. Sommige gevallen kunnen fataal zijn, andere kunnen volledig herstellen. De schade op lange termijn kan worden beoordeeld door biochemisch onderzoek van het serum na 1 week te herhalen (Packman, 2015).

## 6.2 Gerichte behandeling van de aangetaste orgaanstelsels

Naast het afkoelen van de patiënt kunnen ook de meest frequent getroffen orgaanstelsels behandeld worden. Dit gebeurt voornamelijk door een ondersteunende behandeling.

### 6.2.1 Respiratoir ondersteuning

Een hitteberoerte wordt beschouwd als een spoedgeval, en verloopt volgens het ABC principe. De 'airway, breathing en circulation' moeten gecontroleerd worden (Johnson et al., 2006). Zuurstof moet toegediend worden bij aanbieder van de patiënt en moet worden voortgezet tot deze een adequate arteriële oxygenatie kan onderhouden. Het respiratoir stelsel vraagt een goede opvolging en gebeurt door regelmatig longauscultaties uit te voeren, ademhalingsfrequentie en -type op te volgen en controle van de mucosae. Arteriële bloedgas analyse en pulsoximetrie kunnen vereist worden, zeker bij patiënten met respiratoire aandoeningen (Drobatz, 2015).

### 6.2.2 Cardiovasculair ondersteuning

Ernstig aangetaste honden worden vaak aangeboden met een hypovolemische shock. Wanneer er geen cardiovasculaire aandoeningen gekend zijn, kan een infuustherapie opgestart worden (Drobatz, 2015). Infuustherapie met kristalloïde vloeistof op kamertemperatuur wordt aangeraden. Hiermee wordt een groter circulerend volume verkregen, wat de bloedvloeistof stimuleert en zo een grotere perifere doorbloeding verkregen wordt (Johnson et al., 2006; Drobatz, 2015). Wanneer grote hoeveelheden intraveneus vocht geen verbetering geven van de weefselperfusie en de bloeddruk, kunnen synthetische colloïde oplossingen toegediend worden. Dit kan eventueel aangevuld worden met positief inotrope of vasopresserende geneesmiddelen. De bloeddruk en de algemene parameters zoals weefselperfusie moeten goed opgevolgd worden bij zwaar aangetaste patiënten. Dieren die geen normale bloeddrukmetingen verkrijgen, hebben een slechtere prognose (Drobatz, 2015).

### 6.2.3 Ondersteuning van het coagulatiesysteem

Evaluatie van het coagulatiesysteem moet gebeuren bij presentatie van de patiënt en, wanneer aangewezen, tijdens de therapie. Verlengde stollingstijden, thrombocytopenie en een gestegen aantal D-dimeren wijzen op DIC (Drobatz, 2015). De behandeling van DIC houdt in om de onderliggende oorzaak te behandelen, in dit geval is dit hyperthermie. Toediening van zuurstof vermijdt ischemie en respiratoire acidose, wat hypercoagulatie zou bevorderen (Ralph en Brainard, 2015). Aanvullende therapie met toediening van geneesmiddelen die de thrombocytenfunctie inhiberen (clopidogrel of aspirine) of heparine kunnen ingezet worden (Ralph en Brainard, 2015).



## 7 Discussie

Het vaker voorkomen van hyperthermie in de huidige maatschappij kan gelinkt worden aan de klimaatveranderingen. Maar in de huidige literatuur is men het er ook over eens dat andere exogene factoren en verschillende individuele factoren hier een invloed op hebben. De temperatuurhomeostase kan doorbroken worden wanneer thermoregulerende processen ontoereikend zijn. Dit gebeurt bij gezonde dieren in extreme omstandigheden zoals een hoge omgevingstemperatuur en vochtigheidsgraad in combinatie met zware fysieke inspanningen. In aanwezigheid van ongunstige individugebonden factoren wordt de gevarenszone uiteraard sneller bereikt.

Overgewicht is een steeds vaker voorkomend probleem binnen de gezelschapsdieren, die naast het verhoogd risico op het ontstaan van hyperthermie nog andere secundaire effecten met zich meebrengt. Het is dan ook de taak van de dierenarts om deze informatie over te brengen aan de eigenaar zodat hier tijdig op ingespeeld kan worden. Andere aandoeningen, van respiratoire, cardiovasculaire, metabole of neurologische aard, vormen risicofactoren voor het inefficiënt thermoregulatorisch systeem binnenin het lichaam. Verder kunnen hypothalamus letsels het thermoregulerend centrum uitschakelen, wat leidt tot een verminderde reactie op zowel warmte als koude. Ook hier is het de taak van de dierenarts om deze aandoeningen tijdig te diagnosticeren zodat men deze kan behandelen of de progressie ervan vertragen. Invloed van leeftijd wordt vooral beschreven in de humane literatuur. Jonge en oude patiënten hebben respectievelijk een hoger gelegen drempelwaarde voor vasodilatatie of een gedaalde thermale tolerantie die gelinkt kan worden aan de aanwezigheid van chronische aandoeningen. Soortgelijke bevindingen kunnen gesteld worden bij veterinaire patiënten, hoewel hier nog maar weinig studies over uitgevoerd zijn. Rasgebonden kenmerken zoals brachycephale honden, stressgevoelige rassen of honden met dikke en/of donkere vacht vormen evenzeer risicogroepen. De huidige literatuur geeft een goed overzicht over de anatomische verschillen bij brachycephaal gecoformeerde rassen en de gevolgen die hieraan gelinkt zijn. In de literatuur is het goed gedocumenteerd dat stress en verhoogde lichaamstemperatuur kan induceren. Verschillende studies, uitgevoerd bij honden, kwamen hierover telkens tot eenzelfde conclusie. Over het effect van donkere en/of dense vacht zijn nog wat tegenstrijdigheden terug te vinden. Daar het ene artikel wel een positieve correlatie beargumenteert (McNicholl et al., 2016), stelt de studie van Neander et al. (2019) vast dat de vachtkleur niet als risicofactor beschouwd kan worden. Hoewel de theorie over het groter absorberend vermogen van warmte bij een donkere vacht gevolgd kan worden, dient verder onderzoek te gebeuren om hier een eenduidig antwoord op te formuleren.

Verschillende exogene factoren, andere dan een verhoogde inspanning of een warme en vochtige omgeving, kunnen aan de basis liggen voor een verhoogde lichaamstemperatuur. Zo interfereren verschillende klassen van geneesmiddelen met het thermoregulerend systeem, resulterend in een gestegen warmteproductie of verminderde warmteafgifte. Een overdreven reactie op inhalatieanesthetica of succinylcholine staat bekend als maligne hyperthermie. Dit is een goed beschreven, genetische aandoening die voorkomt bij humane en veterinaire patiënten. Het is voornamelijk goed beschreven bij de mens en het varken, maar volgens Kustritz (2006) is de genetische aandoening ook gekend bij verschillende hondenrassen. Het mechanisme van een gebrekkige acclimatisatie is evenzeer goed beschreven bij humane patiënten (Kenny et al., 2018; Adams en Jardine, 2020), maar wordt door Drobatz (2015) ook aangehaald als risicofactor bij de gezelschapsdieren.

Hittegerelateerde aandoeningen kennen een breed spectrum aan uitingen, die gaan van mild tot ernstig. Zonder adequate behandeling zijn hittegerelateerde aandoeningen van progressieve vorm die kunnen leiden tot een hitteberoerte. Een hitteberoerte of hittedslag is de meest ernstige vorm, welke gepaard kan gaan met levensbedreigende omstandigheden. Erge hittegerelateerde aandoeningen kunnen een uitdaging zijn om te behandelen, daarom is een vroege herkenning van de symptomen belangrijk zodat een gepaste behandeling opgestart kan worden. Wat de behandeling betreft, wijzen alle bronnen op het belang van een snelle lichaamsafkoeling als primerende factor om de progressie van van deze aandoeningen te stoppen. Bijkomstig kunnen verschillende onderzoeken uitgevoerd worden om de reeds aanwezige secundaire schade in kaart te brengen.

Er wordt voorspeld dat extreme periodes van hitte de komende jaren in frequentie en ernst zullen toenemen, wat de kans op hittegerelateerde aandoeningen vergroot. Voorkomen is beter dan genezen, daarom is het belangrijk om als eigenaar genoeg maatregelen te treffen om het ontstaan van hyperthermie bij zijn/haar huisdier te voorkomen of zoveel mogelijk te minimaliseren. Zo is het tegenaangewezen om dieren in een warme, afgesloten ruimte achter te laten zoals een auto of kleine kamer. Fysieke inspanningen op warme dagen en stressvolle situaties worden zoveel als mogelijk vermeden. Water wordt te allen tijde voorzien, om dehydratie tegen te gaan. Men kan als eigenaar rekening houden met het ras, daar sommige rassen, zoals brachycephale honden, stressgevoelige honden of honden met een dikke, donkere vacht, risicogroepen vormen op het ontstaan van hyperthermie. Het handhaven van een gezond lichaamsgewicht moet worden beschouwd als een belangrijk managementmiddel voor het beperken van hittegerelateerde aandoeningen. Men voorziet afkoeling wanneer het dier tekenen vertoont van thermaal discomfort of neemt contact op met een dierenarts om de gepaste behandeling op te starten.

Naast de extreme weersomstandigheden, zijn er ook tal van andere risicofactoren zoals chronische ziekten, gebruik van bepaalde geneesmiddelen of stress. Als dierenarts is het belangrijk om aandoeningen die kunnen interfereren met het thermoregulerend vermogen van het lichaam tijdig te diagnostiseren. Wanneer een dier toch aangeboden wordt met hyperthermie, dient een gepaste behandeling opgestart te worden met als doel een gehele lichaamsafkoeling. Bijkomstig kunnen de getroffen orgaanstelsels onderzocht en ondersteund worden om een gepaste prognose te stellen. Wanneer orgaanstelsels aangetast zijn, wordt een kettingreactie gestart die leidt tot verdere schade aan het lichaam.

## 8 Conclusie

Er kan besloten worden dat hittestress kan leiden tot hittegerelateerde aandoeningen. Wanneer symptomen niet tijdig opgemerkt worden of geen gepaste behandeling opgestart wordt, kunnen deze aandoeningen ernstige schade aanrichten aan verschillende orgaanstelsels, wat kan leiden tot sterfte. Jonge, oude, of chronisch zieke dieren kunnen sneller te maken krijgen met de negatieve gevolgen van hyperthermie omwille van hun gedaald thermoregulerend vermogen. Ook gezonde dieren kunnen onder invloed van rasgebonden kenmerken, individuele of omgevingsfactoren een verhoogde gevoeligheid vertonen. Preventieve maatregelen kunnen door eigenaar genomen worden om de kans op het ontstaan van hyperthermie te verminderen. De dierenarts moet de eigenaar hierover informeren of het dier behandelen wanneer het wordt aangeboden in een hypertherme toestand.

## 9 Literatuurlijst

- Abbott, J.A., 2008. Acquired Valvular Disease. Tilley, L.P., Oyama, M.A., Smith Jr., F.W.K., Sleeper, M.M. In: *Manual of Canine and Feline Cardiology, Fourth Edition*. Elsevier Inc., pp.110-138.
- Adams, W.M., Jardine, J.F., 2020. *Exertional heat illness: a clinical and evidence based guide*, Springer.
- Adriaan Bouwknecht, J., Olivier, B., Paylor, R.E., 2007. The stress-induced hyperthermia paradigm as a physiological animal model for anxiety: A review of pharmacological and genetic studies in the mouse. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- al Mahri, S., Bouchama, A., 2018. Heatstroke. Romanovsky, A.A. In: *Handbook of Clinical Neurology* 157. Elsevier, pp. 531–545.
- Allen, S., 2020. Disorders of Heat and Cold. Bruyette, D.S., Bexfield, N., Chretien, J.D., Kidd, L., Kube, S., Langston, C., Owen, T.J., Oyama, M.A., Peterson, N., Reiter, L.V., et al. In: *Clinical Small Animal Internal Medicine I*. John Wiley & Sons, Inc, pp. 431–436.
- Briese, E., Cabanac, M., 1991. Stress hyperthermia: Physiological arguments that it is a fever. *Physiology and Behavior* 49, 1153–1157.
- Bruchim, Y., 2012. Canine heatstroke. *Israel Journal of Veterinary Medicine* 67, 92–95.
- Bruchim, Y., Klement, E., Saragusty, J., Finkelstein, E., Kass, P., Aroch, I., 2006. Heat stroke in dogs: A retrospective study of 54 cases (1999-2004) and analysis of risk factors for death. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 38–46.
- Bruchim, Y., Loeb, E., Saragusty, J., Aroch, I., 2009. Pathological Findings in Dogs with Fatal Heatstroke. *Journal of Comparative Pathology* 140, 97–104.
- Calle, P., Calle, S., Braeckman, L., 2013. Heet, heter, te heet. *Tijdschrift voor Geneeskunde* 69, 980–986.
- Cassiers, B., 2014. Inzichten in de ontwikkeling van koorts bij inflammatie. Masterproef, Master of Veterinary Medicine in de Diergeneeskunde, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, België.
- Cavanagh, K.E., Smith, F.W., 2008. Canine Breed Predispositions for Heart Disease. Tilley, L.P., Oyama, M.A., Smith Jr., F.W.K., Sleeper, M.M. In: *Manual of Canine and Feline Cardiology, Fourth Edition*. Elsevier Inc., pp. 399-401.
- Clarke, D.L., 2015. Upper Airway Disease. Silverstein, D.C., Hopper, K. In: *Small Animal Critical Care Medicine, Second Edition*. Elsevier Inc., pp. 92–104.
- Cornelissen, S., de Roover, K., Paepe, D., Hesta, M., van der Meulen, E., Daminet, S., 2014. diet hyperthyroidism. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift* 83, 306–311.
- Cuvelliez, S., Rondenay, Y., 2002. Canine Breed-Specific Problems. Greene, S.A. In: *Veterinary Anesthesia and Pain Management Secrets*. Elsevier, pp. 233–237.
- de Lahunta, A., Glass, E., Kent, M., 2021. Seizure Disorders and Narcolepsy. de Lahunta's *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology, Fifth Edition*. Elsevier Inc., pp. 478–503.
- Drobatz, K.J., 2015. Heat stroke. Silverstein, D.C., Hopper, K. In: *Small Animal Critical Care Medicine, Second Edition*. Elsevier Inc., pp.795-799.
- Eken Asp, H., Fikse, W.F., Nilsson, K., Strandberg, E., 2015. Breed differences in everyday behaviour of dogs. *Applied Animal Behaviour Science* 169, 69–77.
- Epstein, Y., Roberts, W.O., 2011. The pathophysiology of heat stroke : an integrative view of the final common pathway. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* 21, 742–748.
- Fallani, G., Prato Previde, E., Valsecchi, P., 2007. Behavioral and physiological responses of guide dogs to a situation of emotional distress. *Physiology and Behavior* 90, 648–655.

- German, A.J., 2006. The growing problem of obesity in dogs and cats. *Journal of Nutrition* 136, 1940S-1946S.
- Hackett, T., 2001. Heat Stroke. Wingfield, W.E. In: *Veterinary Emergency Medicine Secrets*. Elsevier Inc., pp.48-52.
- Hall, E.J., Carter, A.J., O'Neill, D.G., 2020. Incidence and risk factors for heat-related illness (heatstroke) in UK dogs under primary veterinary care in 2016. *Scientific Reports* 10, 1–12.
- Hemmelgarn, C., Gannon, K., 2013. Heatstroke: Thermoregulation, pathophysiology, and predisposing factors. *Compendium: Continuing Education For Veterinarians* 35, 1–6.
- Hennessy, M.B., 2013. Using hypothalamic-pituitary-adrenal measures for assessing and reducing the stress of dogs in shelters: A review. *Applied Animal Behaviour Science*.
- Hopkins, P.M., Gupta, P.K., Bilmen, J.G., 2018. Malignant hyperthermia. Romanovsky, A.A. In: *Handbook of Clinical Neurology* 157. Elsevier B.V., pp.645-661.
- Johnson, S.I., McMichael, M., White, G., 2006. Heatstroke in small animal medicine: A clinical practice review. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 16, 112–119.
- Kenny, G.P., Wilson, T.E., Flouris, A.D., Fujii, N., 2018. Heat exhaustion. Romanovsky, A.A. In: *Handbook of Clinical Neurology* 157. Elsevier B.V., pp.505-529.
- Kitshoff, A.M., van Goethem, B., Stegen, L., Vandekerckhove, P., de Rooster, H., 2013. laryngeal paralysis in dogs: an update on recent knowledge. *Journal of the South African Veterinary Association* 84. 1-9.
- Kustritz, M.V.R., 2006. Known Hereditary Disease in Dogs. In: *The Dog Breeder's Guide to Successful Breeding and Health Management*. Elsevier Inc., pp. 411–436.
- McNicholl, J., Howarth, G.S., Hazel, S.J., 2016. Influence of the environment on body temperature of racing greyhounds. *Frontiers in Veterinary Science* 3, 1–13.
- Mellema, M.S., Hoareau, G.L., 2015. Brachycephalic Syndrome. Silverstein, D.C., Hopper, K. In: *Small Animal Critical Care Medicine, Second Edition*. Elsevier Inc., pp. 104–106.
- Miller, J.B., 2015. Hyperthermia and Fever. Silverstein D.C., Hopper K. In: *Small Animal Critical Care Medicine, Second Edition*. Elsevier Inc., pp.55-59.
- Miller, J.B., 2009. Hyperthermia and fever. Silverstein D.C., Hopper K. In: *Small Animal Critical Care Medicine*. Elsevier Inc., pp. 21–26.
- Miyake, Y., 2013. Pathophysiology of heat illness: Thermoregulation, risk factors, and indicators of aggravation. *Japan Medical Association Journal* 56, 167–173.
- Neander, C., Baker, J., Kelsey, K., Feugang, J., Perry, E., Group, T., Enterprises, D., Science, D., State, M., 2019. The effect of light vs dark coat color on thermal status in Labrador Retriever dogs.
- Packman, S., 2015. Hyperthermia and pyrexia. Hutchinson, T., Robinson, K. In: *BSAVA Manual of Canine Practice: a foundation manual*. pp.202–206.
- Panciera, D., 2013. Hyperthyroidism in Dogs. Rand, J., Behrend, E., Gunn-Moore, D., Campbell-Ward, M. In: *Clinical Endocrinology of Companion Animals, First Edition*. John Wiley & Sons, Inc, pp.291-294.
- Panciera, D.L., 2007. Hyperthyroidism. Rubin, S.I., Carr, A.P. In: *Canine Internal Medicine Secrets*. Elsevier Inc., pp. 249–250.
- Part, C.E., Kiddie, J.L., Hayes, W.A., Mills, D.S., Neville, R.F., Morton, D.B., Collins, L.M., 2014. Physiological, physical and behavioural changes in dogs (*Canis familiaris*) when kennelled: Testing the validity of stress parameters. *Physiology and Behavior* 133, 260–271.
- Pollandt, S., Bleck, T.P., 2018. Thermoregulation in epilepsy. Romanovsky, A.A. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V., pp.737-747.

- Potter, A.W., Berglund, L.G., O'Brien, C., 2020. A canine thermal model for simulating temperature responses of military working dogs. *Journal of Thermal Biology* 91.
- Prošek, R., 2015. Canine cardiomyopathy. Silverstein D.C., Hopper K. In: *Small Animal Critical Care Medicine, Second Edition*. Elsevier Inc., pp.225-230.
- Ralph, A.G., Brainard, B.M., 2015. Chapter 104 Hypercoagulable states. Silverstein D.C., Hopper K. In: *Small Animal Critical Care Medicine, Second Edition*. Elsevier Inc., pp. 541–554.
- Reusch, C.E., 2013. Pheochromocytoma in Dogs. Rand, J., Behrend, E., Gunn-Moore, D., Campbell-Ward, M. In: *Clinical Endocrinology of Companion Animals, First Edition*. John Wiley & Sons, Inc, pp.128-136.
- Reusch, C.E., 2015. Pheochromocytoma and Multiple Endocrine Neoplasia. In: *Canine and Feline Endocrinology, Fourth Edition*. Elsevier Inc., pp.521-554.
- Romanovsky, A.A., 2018. The thermoregulation system and how it works. In: *Handbook of Clinical Neurology, Volume 156*. Elsevier B.V.
- Salonen, M., Sulkama, S., Mikkola, S., Puurunen, J., Hakanen, E., Tiira, K., Araujo, C., Lohi, H., 2020. Prevalence, comorbidity, and breed differences in canine anxiety in 13,700 Finnish pet dogs. *Scientific Reports* 10.
- Scott-Moncrieff, J.C., 2015. Canine Thyroid Tumors and Hyperthyroidism. In: *Canine and Feline Endocrinology: Fourth Edition*. Elsevier Inc.
- Speakman, J.R., 2018. Obesity and thermoregulation. Romanovsky, A.A. In: *Handbook of Clinical Neurology, Volume 156*. Elsevier B.V., pp.431-443.
- Sprague, J.E., Riley, C.L., Mills, E.M., 2018. Body temperature regulation and drugs of abuse. Romanovsky, A.A. In: *Handbook of Clinical Neurology, Volume 157*. Elsevier B.V., pp. 623-633.
- Stern, A., 2018. Canine environmental hyperthermia: A case series. *Journal of Veterinary Medical Science* 81, 190–192.
- Székely, M., Garai, J., 2018. Thermoregulation and age. In: *Handbook of Clinical Neurology* 156, 377–395.
- Thieman, K.M., Krahwinkel, D.J., Sims, M.H., Shelton, G.D., 2010. Histopathological Confirmation of Polyneuropathy in 11 Dogs With Laryngeal Paralysis, *J Am Anim Hosp Assoc*.
- Travain, T., Colombo, E.S., Heinzl, E., Bellucci, D., Prato Previde, E., Valsecchi, P., 2015. Hot dogs: Thermography in the assessment of stress in dogs (*Canis familiaris*)-A pilot study. *Journal of Veterinary Behavior: Clinical Applications and Research* 10, 17–23.
- van Ditmarsch, 2008. Anesthesie bij windhonden. Masterproef, Master of Veterinary Medicine in de Diergeneeskunde, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, België.
- Vernau, K.M., LeCouteur, R.A., 2009. Chapter 98 Seizures-and-Status-Epilepticus, In: *Small Animal Critical Care Medicine*. pp. 414–419.
- Yan, Y.E., Zhao, Y.Q., Wang, H., Fan, M., 2006. Pathophysiological factors underlying heatstroke. *Medical Hypotheses* 67, 609–617.