



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Idiopatisk epilepsi hos hund

Frida Forsberg



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för husdjursgenetik

Idiopatisk epilepsi hos hund

Idiopathic epilepsy in dogs

Frida Forsberg

Handledare:

Sofia Malm, SKK

Anna Johansson, SLU, Institutionen för husdjursgenetik

Examinator:

Erling Strandberg, SLU, Institutionen för husdjursgenetik

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Kandidatarbete i husdjursvetenskap

Kurskod: EX0553

Program: Agronomprogrammet–Husdjur

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2012

Serienamn, delnr: Examensarbete 365

Institutionen för husdjursgenetik, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: idiopatisk epilepsi, hund, krampanfall, nedärvning, avel

Key words: idiopathic epilepsy, dog, seizure, inheritance, breeding

Abstract

Epilepsy describes a neurologically caused condition which involves seizures. Epilepsy can be classified according to different types of causes and the nature of seizures can vary. Medication for epilepsy in dogs is limited in comparison with human medicine.

Idiopathic epilepsy is the most common neurological disease and one of the most common genetic diseases in dogs. Because epilepsy has a higher prevalence in certain breeds, there is reason to suspect that it is a hereditary disease.

The inheritance of idiopathic epilepsy is for most breeds not determined, except for a few variants of the disease. Today, breeders are discouraged from breeding dogs with epilepsy and to act with caution in breeding with dogs that have epilepsy in the family. Advances in genetic research and molecular biology suggest that the genetic background of epilepsy will be determined in the future, possibly allowing for genetic tests to be used in breeding. Because of differences in inheritance between breeds it is likely to be breed-specific genetic tests.

Sammanfattning

Epilepsi beskriver ett neurologisk orsakat tillstånd som involverar krampanfall. Diagnosen epilepsi kan delas in efter olika typer av orsaker och anfällen kan vara av olika karaktär. Medicinering av epilepsi hos hund är jämfört med humansidan begränsad.

Idiopatisk epilepsi är den vanligaste neurologiska sjukdomen och en av de vanligaste genetiska sjukdomarna hos hund. Eftersom epilepsi förekommer i större utsträckning hos vissa raser finns anledning att misstänka att det är en ärftlig sjukdom.

Nedärvningen av idiopatisk epilepsi är hos de flesta raser inte klarlagd med undantag för några få varianter av sjukdomen. I dagsläget avråds det från att använda hundar med epilepsi i avel och agera med försiktighet för hundar som har epilepsi i slakten. Framstegen inom genetisk forskning och molekylärbiologi tyder på att den genetiska bakgrunden kommer att klargöras bättre i framtiden, vilket kan innebära att gentester avseende epilepsi blir tillgängliga för avelsarbetet. Med anledning av skillnaderna i nedärvningen mellan olika raser så kan det komma att bli olika gentester för olika raser.

Introduktion

Syftet med denna litteraturstudie var att sammanställa vetenskapliga studier avseende epilepsi hos hund, framförallt med inriktning mot sjukdomens etiologi, förekomst och nedärvning i olika hundraser samt undersöka vilken hänsyn som tas avseende epilepsi vid avel.

Epilepsi anses vara den vanligaste neurologiska sjukdomen samt en av de vanligaste genetiska sjukdomarna hos hund med en genomsnittlig prevalens på mellan 0,5-1 % hos rasrena hundar. Hos vissa familjer kan prevalensen vara så hög som 20 % (Seppälä et al., 2012; Patterson et al., 2005; Kathmann et al., 1999). För de individerna med återkommande anfall är idiopatisk epilepsi, som är epilepsi med genetisk bakgrund, den vanligaste diagnosen (Casal et al., 2006). Krampanfall har observerats hos nästan alla hundraser och jämfört med andra domesticerade djurarter har hunden högst förekomst av epilepsi (Oberbauer et al., 2003; Jaggy et al., 1998; Löscher, 1997).

Forskning kring nedärvning av epilepsi hos hund och olika hundraser tas upp i litteraturstudien, bland annat beagle (Bielfelt et al., 1971; cf Berendt et al., 2009), keeshond (Hall & Wallace, 1996), labrador retriever (Jaggy et al., 1998), golden retriever (Srenk et al., 1994), berner sennenhund (Kathmann et al., 1999), grosser schweizer sennenhund (Ekenstedt et al., 2011), shetland sheepdog (Morita et al., 2002), border collie (Hülsmeier et al., 2010), irländsk varghund (Casal et al., 2006), engelsk springer spaniel (Patterson et al., 2005), lagotto romagnolo (Jokinen et al., 2007), vizsla (Patterson et al., 2003), petit basset griffon vendeen (Gulløv et al., 2011) och belgisk vallhund (Famula et al., 1997; 1998; 2000; 2003).

Att kartlägga nedärvningen av epilepsi hos hund är viktigt för djurvälståndet och för att uppfödare ska kunna få bättre vägledning i avelsarbetet och därmed en möjlighet att minska förekomsten av epilepsi. Genetisk kartläggning av epilepsi hos hund är viktigt även för människor drabbade av epilepsi då hunden utgör en bra modell för vidare forskning inom epilepsi hos människa.

Sjukdomsbeskrivning

Epilepsi är inte en sjukdom per definition utan ett samlingsbegrepp som beskriver kliniska tecken på hjärndysfunktion, t ex kroniskt återkommande krampanfall (Gulløv et al., 2011; Fischer et al., 2005).

Ett krampanfall definieras som en enskild, ofrivillig förändring i hjärnans neurologiska funktion (Thomas, 2010; Engel, 2006). Krampanfallen orsakas av onormala, överdrivna synkroniserade neuronutsläpp i ett eller flera områden av hjärnan och kan yttra sig från minsta rubbning i vakenhet till våldsamma kramper (Gulløv et al., 2011; Fischer et al., 2005; Oberbauer et al., 2003). De kan bero på olika bakomliggande orsaker som t ex förgiftning, berusning, metaboliska sjukdomar eller andra kortsiktiga sjukdomar och upphör då när den bakomliggande orsaken försvinner. Termen epilepsi används för tillståndet som uppstår när krampanfallen är återkommande med en viss form av regelbundenhet (Thomas, 2010; Engel, 2006; Oberbauer et al., 2003; LeCouteur & Child, 1989).

Klassificering

På humansidan klassificeras epilepsi i olika syndrom och kategorier bland annat beroende på debutålder, typ av krampanfall och inducerande stimuli. Hos hundar skiljer man på symptomatisk-, kryptogen- och idiopatisk epilepsi, begrepp som även används inom humansidan (Chandler, 2006; Engel, 2001).

Epilepsi kan uppstå av flera orsaker, t ex trauma mot huvudet, nedsatt leverfunktion, hjärntumör eller andra sjukdomar som orsakar kroniska återkommande krampanfall. Det kallas då för symptomatisk eller sekundär epilepsi (Thomas, 2010; Chandler, 2006; Engel, 2006; Oberbauer et al., 2003). Kryptogen epilepsi är troligtvis symptomatisk epilepsi eftersom att den liknar den symptomatiska men etiologin bakom ännu inte är fastlagd (Chandler, 2006; Engel, 2001). När ingen bakomliggande orsak som hjärnskada eller andra neurologiska felaktigheter kan förklara de återkommande krampanfallen diagnosticeras hundar med den genetiska formen av epilepsi, idiopatisk eller primär epilepsi (Thomas, 2010; Engel, 2006; Chandler, 2006; Knowles, 1998). En idiopatisk sjukdom uppstår spontant (Thomas, 2010). Idiopatisk epilepsi står för den vanligaste diagnosen gällande epilepsi hos hund, liksom hos människa (Oberbauer et al., 2003; Löscher, 1997).

De epileptiska krampanfallen kan även delas in i partiella (fokala) eller generella anfall. Partiella krampanfall uppstår i en specifik del eller avdelning av hjärnan, t ex hippocampus. Kännetecknande för ett partiellt anfall är att endast en kroppsdel krampar. Vid ett generellt krampanfall aktiveras båda hjärnhalvorna samtidigt och hela kroppen krampar. Oftast faller hunden omkull, tuggar och/eller gör springrörelser med benen. Ett partiellt anfall kan övergå till ett generellt anfall (Chandler, 2006; Engel, 2001). Tidigare trodde man att partiella anfall var ovanligt hos hund (Chandler, 2006) men på senare tid har man kommit fram till att det är vanligare än vad man tidigare trodde genom noggrannare observationer från djurägare och veterinärer (Chandler, 2006; Berendt & Gram, 1999). Även partiella anfall kan klassas som idiopatisk epilepsi och det finns hundar som har både generella och partiella anfall (Patterson et al., 2003; 2005; Heynold et al., 1997).

Ålder vid debut

Hundar som drabbas av idiopatisk epilepsi debuterar oftast med sitt första krampanfall mellan ett och fem års ålder, men det kan uppstå så tidigt som vid tre månaders ålder eller så sent som vid tio års ålder (Thomas 2010; Chandler, 2006; Berendt & Gram, 1999; Jaggy et al., 1998). Genomsnittsåldern för debut är mellan 1 och 3 år (Oberbauer et al., 2003; Jaggy et al., 1998).

Utlösande faktorer

Frekvensen av antal krampanfall för drabbade hundar varierar stort, från flera gånger per dag till en gång om året (Thomas, 2010; Heynold et al., 1997; Podell, 1995). Krampanfallen inträffar oftast under vilotillstånd (Pakozdy et al., 2008) men kan även, som hos människan, ha utlösande faktorer som blinkande ljus eller ljud med ett direkt påföljande krampanfall (Thomas, 2010). Andra orsaker kan vara stress, hormonpåverkan eller andra sjukdomstillstånd vilka har observerats på humansidan (Haut et al., 2007). Specifika orsaker som återkommande observerats hos hundar är bland annat stressande ljud, bilåkande eller veterinärbesök (Thomas, 2010).

Diagnostik

Diagnosticeringen av idiopatisk epilepsi hos hund grundas oftast på djurägarnas beskrivningar av krampanfallen eftersom veterinären sällan får se anfallet med egna ögon (Casal et al., 2006; Podell, 1995). Viktig information vid diagnosticering är bland annat en bra beskrivning av själva anfallet och hur hunden betedde sig innan och efter, tecken på partiella anfall innan ett generellt med t ex huvudryckningar, vilken tid på dygnet som krampanfallen inträffar, om hunden står på någon medicinering, livsstil, skador och eventuell förekomst av epilepsi hos släktingar. Att dokumentera krampanfallen på film är ett bra hjälpmedel vid diagnosticering. För att utesluta symptomatisk epilepsi behöver veterinären även utföra ett flertal fysiologiska undersökningar (Thomas, 2010).

Behandlingsalternativ

Idiopatisk epilepsi är ett kroniskt obotligt tillstånd som behöver långsiktig och kontinuerlig behandling. Huvudsyftet med medicinering är således att göra tillvaron så bekväm som möjligt för djuret och dess ägare samt att skapa en balans mellan krampanfallskontroll och bieffekter av antiepileptiska mediciner (Knowles, 1998).

Medicinering sätts oftast inte in för hundar som har väldigt långt mellan sina krampanfall om de inte tenderar att få kortare och kortare tid emellan (Thomas, 2010). Hundar med täta

krampanfall har ofta bättre chanser att hålla sjukdomen under kontroll under en längre tid om medicineringen sätts in tidigt (Thomas, 2010; Heynold et al., 1997).

Medicinering

Det finns flera olika mediciner på humansidan men på grund av att hunden har snabbare ämnesomsättning så är de flesta inte tillämpbara. Det finns två huvudsakliga mediciner för hund, Fenemal med substansen fenobarbital samt kaliumbromid. Fenemal är effektivt i 60-80 % av fallen (Chandler, 2006; Farnbach, 1984). Bieffekterna av Fenemal är bland annat slöhet och leverskador (Chandler, 2006; Gaskill et al., 2005). Den andra medicinen som används, kaliumbromid, har bieffekter som kräkningar och illamående men är skonsammare mot levern. Fördelen med Fenemal är att det går fortare, ca 10-14 dagar, för medicinen att nå ett stabilt stadium jämfört med kaliumbromid som tar ca 100-200 dagar (Chandler, 2006).

Diet

På humansidan kan dieten spela roll i medicinering mot epileptiska anfall. Genom att äta en kost med hög andel fett och låg andel kolhydrater försätts kroppen i ketos och en av anledningarna till att krampanfallen då minskar tros vara ökad acetonbildning i hjärnan som verkar hämmande mot anfall (Likhodii et al., 2003). Om detta är tillämpligt för hund är ännu oklart då det kan vara svårare för hundar att nå ketos än vad det är för människor (Puchowicz et al., 2000).

Nedärvning

Det pågår forskning kring nedärvning av idiopatisk epilepsi hos hund både i Sverige och utomlands. Epilepsi drabbar alla hundraser men på grund av den höga prevalensen av idiopatisk epilepsi inom vissa raser misstänks genetiska komponenter vara bakomliggande faktorer (Hülsmeier et al., 2010; Casal et al., 2006). I de studier som gjorts (se tabell 1) finns det mycket som pekar på att nedärvningen av epilepsi troligtvis inte är identisk mellan raser (Ekenstedt et al., 2011). Forskarna tror att varje ras, och kanske till och med olika populationer inom samma ras, måste undersökas separat eftersom idiopatisk epilepsi kan bero på mutationer som till och med skiljer sig inom den egna rasen mellan olika subpopulationer eller länder (Hülsmeier et al., 2010; Licht et al., 2002).

Det finns flera studier som pekar på att nedärvningen av idiopatisk epilepsi är komplex med flera olika bakomliggande gener. Famula et al., (1997) beräknade arvbarheten av idiopatisk epilepsi hos hundar av rasen belgisk tervueren i USA till 0,77, baserat på 997 individer. En arvbarhet över 0,5 tyder oftast på att sjukdomen ligger hos en huvudsaklig gen (Morton & McLean, 1974) men genom stamtavleanalyser har man kunnat utesluta både enkel recessiv och dominant nedärvning i denna studie. Istället tyder resultaten på att nedärvningen sker komplext i flera lokus. Senare studier av rasen belgisk vallhund (där fyra varianter innefattas; tervueren, groenendal, malinois och laekenois) tyder på att den tidigare uppfattningen om en huvudsaklig gen (major gene) med stor effekt skulle orsaka idiopatisk epilepsi är felaktig. Oberbauer et al., (2010) har i sin studie visat att nedärvningen i hög grad är polygen med sex möjliga quantitative trait locus (QTL's). Studien visade även på att det inte finns några skillnader i förekomst mellan tikar och hanar. I en molekylärgenetisk studie av Seppälä et al., (2012) där 159 epileptiska hundar och 148 kontroller ingick hittades ett intressant lokus på en kromosom. Vidare finmappning resulterade i två kandidatgener. Homozygoti i en single-nucleotide polymorphism (SNP) med två haplotyper inom en av kandidatgenerna visade på ökad risk för att drabbas av epilepsi. Vidare forskning med utgångspunkt från dessa resultat kan mycket väl resultera i ett framtida gentest för rasen.

Ekenstedt et al., (2011) har i en studie tittat på kandidatgener som finns för epilepsi hos människa och mus. Syftet med studien var att undersöka om idiopatisk epilepsi hos hund kan orsakas av en av dessa gener. Kandidatgenerna undersöktes hos fyra hundraser, vizsla, engelsk springer spaniel, grosser schweizer sennenhund och beagle med hjälp av molekylärgenetiska analyser. Genom att använda flera raser i studien ville forskarna se om det fanns olika recessiva gener hos olika raser som orsakar idiopatisk epilepsi. Det skulle då kunna betyda att rasen grundats på få individer vilket gjort den genetiska variationen liten och att recessiva anlag kan komma till uttryck i högre grad. Om de alla skulle ha samma gen tyder det på en äldre mutation som uppstått innan rasbildningen. Flera av kandidatgenerna visade ingen signifikant betydelse. Det upptäcktes inga mutationer som kunde leda till en slutsats om uppkomsten/orsaken av epilepsi, men enligt tidigare forskning på humansidan finns det anledning att tro att det även skiljer sig mellan hundfamiljer eller raser. Det kan finnas andra gener än de i studien som orsakar idiopatisk epilepsi hos hund men det är också möjligt att sjukdomen har en polygen nedärvning.

I äldre studier där segregationsanalyser (analyser som utifrån härstamningsinformation tar fram trolig nedärvning) har tillämpats har det konsekvent visat på en form av recessiv nedärvning, men det exakta nedärvningsmönstret har inte kunnat fastläggas (Hülsmeier et al., 2010). I en segregationsanalys av Hall & Wallace (1996) av nedärvningen av epilepsi hos keeshond antogs att föräldrar till en drabbad avkomma var anlagsbärare av den orsakande genen enligt autosomal recessiv nedärvning (3:1 förhållande). Resultatet för 120 avkommor visade att det skulle stämma och segregationsanalysen styrkte ytterligare hypotesen. En annan segregationsanalys av rasen vizsla baserad på 29 affekterade individer, 74 friska syskon till de affekterade hundarna samt 41 föräldradjur visade även den på autosomal recessiv nedärvning utan att utesluta polygen nedärvning (Patterson et al., 2003). Liknande resultat har även hittats för border collie (Hülsmeier et al., 2010).

En studie av epilepsi hos irländsk varghund har visat att hanar drabbas oftare än tikar inom rasen, men att hanarna i genomsnitt blir sjuka vid högre ålder. En segregationsanalys baserat på 796 individer ur 115 kullar tydde på recessiv nedärvning med könseffekt och ökad risk för hanar hos irländsk varghund (Casal et al., 2006).

Patterson et al., (2005) har i en studie av engelsk springer spaniel (45 affekterade individer, 74 friska syskon samt föräldrarna) genom segregationsanalys visat resultat som delvis tyder på autosomal recessiv nedärvning, t ex ett huvudsakligt lokus med modifierande gener, men polygen nedärvning kan inte uteslutas.

I berner sennenhundens hemland Schweiz har en grupp forskare studerat stamtavlor för 4005 individer däribland 50 epileptiska hundar ur 13 generationer. Även här fanns indikationer på en polygen nedärvning av sjukdomen samt en ökad risk för hanar att drabbas. De fann dessutom att drabbade hundar med föräldrar som också hade epilepsi debuterade vid en yngre ålder än de med friska föräldrar (Kathmann et al., 1999).

Jaggy et al., (1998) har studerat epilepsi hos labrador retriever. Segregationsanalyser för totalt 792 hundar, däribland 55 epileptiska visade att det inte fanns någon könseffekt för risken att drabbas av idiopatisk epilepsi. Genom studien stärktes hypotesen om en ärftlig bakgrund som tyder på polygen nedärvning och liknar nedärvningen hos golden retriever som studerats av Srenk et al., (1994).

Tabell 1. Publicerade studier av raser med idiopatisk epilepsi, modifierad från Ekenstedt et al., 2012

Ras	Trolig nedärvning	Referens
Beagle	Signifikant far-effekt. Könseffekt, ökad risk för hanar.	Bielfelt et al., 1971
Belgisk vallhund	Enkel mendelsk, troligen autosomal.	Berendt et al., 2009
Belgisk vallhund	Polygen.	Oberbauer et al., 2010
Belgisk terrier	Ärftligt men enkel-lokusmodeller räcker inte för att förklara.	Famula et al., 1997
Belgisk terrier	Misstänker enskilt lokus med stor effekt och ett komplext nedärvningsmönster.	Famula & Oberbauer, 2000
Belgisk vallhund och terrier	Polygen.	Oberbauer et al., 2003
Berner sennenhund	Polygen autosomal recessiv. Könseffekt, ökad risk för hanar.	Kathmann et al., 1999
Border collie	Autosomal recessiv eller mer komplext liknande recessiv.	Hülsmeier et al., 2010
Dalmatiner	Ej fastställd. Viss könseffekt med något högre frekvens hos tikar.	Licht et al., 2002
Engelsk springer spaniel	Delvis penetrant autosomal recessiv eller polygen.	Patterson et al., 2005
Tysk schäferhund	Delvis penetrant autosomal recessiv eller polygen. Könseffekt, ökad risk för hanar.	Falco et al., 1974
Golden retriever	Polygen autosomal recessiv. Könseffekt, ökad risk för hanar.	Srenk et al., 1994
Irländsk varghund	Ofullständig penetrans, recessiv. Könseffekt, ökad risk för hanar.	Casal et al., 2006
Keeshond	Ärftligt. Könseffekt, ökad risk för hanar.	Wallace, 1975
Keeshond	Misstänker enkel autosomal recessiv.	Hall & Wallace, 1996
Labrador retriever	Polygen autosomal recessiv.	Jaggy et al., 1999
Labrador retriever	Ej fastställd.	Berendt et al., 2002
Standard pudel	Ej fastställd.	Licht et al., 2002
Standard pudel	Enkel autosomal recessiv med fullständig eller nästintill fullständig penetrans.	Licht et al., 2007
Vizsla	Autosomal recessiv, möjligtvis polygen.	Patterson et al., 2003

Epilepsi hos hund liknar epilepsi hos människa och utgör därför en bra modell för forskning (Seppälä, 2012). Forskare har funnit genen som orsakar en form av epilepsi som kallas Lafora hos strävåriga dvärgtaxar (Seppälä et al., 2012; Lohi et al., 2005). Denna upptäckt gjorde att två nya kandidatgener framkom i forskningen kring en form av epilepsi hos människa (Seppälä et al., 2012). Nyligen hittades även en mutation som orsakar en övergående juvenil epilepsi (benign familial juvenile epilepsy, BFJE) hos lagotto romagnolo. Denna form av epilepsi finns även hos människa. Eftersom att genen är funnen har det tagits fram ett gentest som visar om hunden är fri, anlagsbärare eller drabbad. Nedärvningen är autosomal recessiv vilket innebär att man kan para hundar som är anlagsbärare med en hund utan anlaget (Jokinen et al., 2007).

Epilepsi och avelsrekommendationer i Sverige

I Sverige ska alla uppfödare som föder upp rashundar registrerade i Svenska Kennelklubben (SKK) följa SKK's grundregler och avelspolicy. Uppfödare får inte använda hundar som är drabbade av allvarliga sjukdomar eller funktionshinder i avel samt måste ha för avsikt att inte öka risken för dessa fel hos avkomman genom att tillgodogöra sig tillgänglig information (SKK, 2009). Några generella riktlinjer för epilepsi från SKK finns dock inte eftersom

rasspecifik hänsyn är nödvändig och rasansvaret är delegerat till special- och rasklubbarna. Inom varje ras ska rasspecifika avelsstrategier (RAS) utarbetas. RAS beskriver bland annat hälsoproblem inom rasen samt de avelsrekommendationer och mål som finns från rasklubben (SKK, 2012).

Epilepsi har förhållandevis låg förekomst i Sverige även inom de raser som beskrivs ha högre risk att drabbas. Alla rasklubbar har inte tagit upp sjukdomen i RAS. Rasklubben för belgiska vallhundar skriver till exempel i sitt RAS-dokument att epilepsi är en ärftlig defekt som ska observeras särskilt men har en förhållandevis låg förekomst inom rasen i Sverige. De nämner inte några specifika avelsstrategier för just epilepsi (RAS belgisk vallhund, 2004).

Enligt svenska beagleklubbens RAS förekommer epilepsi i låg frekvens inom rasen i Sverige. Ärftliga former av epilepsi förekommer och är ett problem för några linjer i Norden. Framförallt är det dokumenterat i Sverige och Finland där det enligt avelsansvarig i Svenska beagleklubben talas mer öppet om problemen än i andra länder. I rasen som helhet upplevs dock inte epilepsi som något stort problem. Ägare till svenska drabbade beaglar och ägare till nära släktingar till dessa har bidragit med både blodprover och kindcellsprover från sina hundar till olika forskargrupper, bland annat i Finland, England och USA. Under de senaste fem åren har rasklubben aktivt uppmärksammat uppfödarna på förekomsten av epilepsi och i vilka linjer det förekommer och en minskning av prevalensen har upplevts. Rasklubben bidrar bland annat med en förteckning över beaglar som man känner till har eller hade epilepsi (Linde Forsberg, 2012 personligt meddelande). Finska beagleklubben har tagit fram en databas som varnar för riskfyllda parningskombinationer avseende epilepsi där även svenska beaglar finns registrerade. I Finland uppskattas prevalensen av epilepsi hos beagle till mellan 1-2 % och det förs en frivillig registrering över drabbade individer och dess släktingar (Kilpeläinen, 2012 personligt meddelande).

BFJE finns beskrivet i svenska lagotto romagnoloklubbens RAS och kallas där för övergående rasbunden valpataxi. Det är ett övergående tillstånd som kan ses hos valpar 5-9 veckor gamla. Skakandet går oftast över efter 2-4 veckor, men kan även finnas kvar i månader enligt sammankallande i rasklubbens avelskommitté. I Finland finns ett företag som erbjuder gentest för BFJE som rasklubben rekommenderar. Målet inom rasklubben är att inga fler valpar någonsin ska drabbas av BFJE genom att endast para anlagsbärande hundar med fria samt att inte använda affekterade hundar i aveln. Avelskommittén i Sverige hjälper även rasklubbar utomlands, bland annat med en databas med förteckning av testade hundar över hela världen som håller på att byggas upp i Ungern. Rasklubben ser inte BFJE som ett allvarligt problem eftersom den är övergående och det finns ett gentest, men poängterar att uppfödarna bör skaffa sig kunskap om sjukdomen (Eriksson, 2012 personligt meddelande).

Det har framkommit i hälsoenkäter som rasklubbarna skickat ut till sina medlemmar att det förekommer epilepsi och krampanfall. Svenska shetland sheepdogklubbens hälsoenkät visade på 3,2 % fall där medelåldern för debut var 3,9 år. Dock fanns inga avelsstrategier för epilepsi redovisade (RAS shetland sheepdog). I hälsoenkäter för irländsk varghund har det rapporterats om enstaka fall vilket inte ses som ett problem i rasen i dagsläget (RAS irländsk varghund). Svenska labradorklubben har genom sina hälsoenkäter och tillgång till försäkringsbolagsstatistik noterat en ökning av epilepsi inom rasen. Rasklubbens avsikt är att bygga upp ett register över labradorer drabbade av epilepsi vilket beskrivs som ett mål i deras avelsstrategier (RAS labrador retriever).

I Sverige förekommer inte epilepsi i så stor utsträckning hos berner sennenhundarna men det är däremot vanligare hos grosser schweizer sennenhund där det är en av de vanligaste

orsakerna till veterinärvårdsersättning. Inom rasen verkar det förekomma internationellt med en prevalens på 4,4 % i Tyskland samt 5,9 % i USA men det finns ingen uppgift på prevalens i Sverige (RAS grosser schweizer sennenhund). Grosser schweizer sennenhund är ingen stor ras i Sverige, det föds endast 1-2 kullar per år enligt avelsansvarig i svenska sennenhundklubben. Målet inom rasklubben är att införa rapporteringssystem för att fastställa frekvensen i Sverige (Klingeborn, 2012 personligt meddelande).

Hall & Wallace (1996) statistiska analys resulterade i avelsrekommendationer för keeshonduppfödare i Storbritannien även om själva genen inte är funnen. Enligt den enkla recessiva nedärvingen rekommenderas uppfödare att inte bara utesluta drabbade individer ur avel utan även individer som lämnat avkomma med idiopatisk epilepsi eftersom de klassas som anlagsbärare. Enligt keeshondringen i Sverige förekommer epilepsi med 17 fall under perioden 1995-2003 hos försäkringsbolaget Agria. Det registrerades 1033 keeshond under samma period (SKK Avelsdata, 2012) vilket motsvarar en prevalens på 1,6 %. Rasklubben skriver i sin RAS att rekommendationer kring avel kan ges först när nedärvingen är fastställd och uppmanar uppfödare att inkomma med information om drabbade individer (RAS keeshond).

Diskussion

Det finns brister i klassificeringen av epilepsi hos hund. Hos människan finns många olika varianter av sjukdomen vilket även verkar vara fallet hos hund då den varierar såväl mellan raser som inom ras. Hos människa delas epilepsi oftast in i olika syndrom (Chandler, 2006) vilket inte är lika tillämpat hos hund beroende på att man inte vet så mycket om nedärvingen. Det finns dock några namngivna syndrom även hos hund, t ex Lafora (Lohi et al., 2005) och BFJE (Jokinen et al., 2007), där nedärvingen är fastställd genom att forskarna hittat genen eller generna som orsakar sjukdomen.

Bristerna i klassificeringen kan bero på svårigheten vid diagnos eftersom veterinärernas enda verktyg oftast är vad djurägaren kan beskriva om anfallstypen. Det är sällan som veterinären får se ett krampanfall hos sin patient med egna ögon (Casal et al., 2006; Chandler, 2006). Det är dessutom svårt för djurägaren att veta om hunden upplevde någon form av avvikande allmäntillstånd som illamående innan eller efter anfallet om symptomen inte är väldigt tydliga. Djurägares beskrivningar kan variera betydligt och är, beroende på t ex kunskapsnivå hos djurägaren, väldigt olika nyanserad. Hos människa används elektroencefalografi (EEG) för att klassificera epilepsi vilket inte används i samma utsträckning på hund eftersom patienten i vaket tillstånd måste vara helt stilla. Det fungerar alltså inte att sedera hunden för att få den stilla eftersom den måste vara vaken för att impulserna i hjärnan ska fungera som vanligt. Därför klassas de flesta hundar med epileptiska anfall där ingen bakomliggande orsak kan finnas som idiopatisk epilepsi (Chandler, 2006).

Hjälpmiddel för en mer korrekt, eller specifik, diagnos skulle kunna vara ett standardiserat frågeformulär där djurägaren istället för att berätta fritt får ta ställning till hur det epileptiska anfallet gick till utifrån en mer vetenskaplig synvinkel. Videomaterial från hundens krampanfall skulle även vara värdefulla vid bedömning av anfallstypen (Chandler, 2006).

Forskarna tror att varje ras, och kanske till och med olika populationer inom samma ras, måste studeras separat för att hitta den orsakande genen eller generna eftersom idiopatisk epilepsi kan bero på mutationer som till och med skiljer sig inom den egna rasen, mellan olika subpopulationer eller länder (Hülsmeier et al., 2010 och Chandler, 2006; Licht et al., 2002). Detta kan innebära ett problem då gentest ska tas fram. Även om forskare utomlands tar fram

ett gentest kanske detta inte kan tillämpas för hundar av samma ras i andra länder utan att först valideras för den aktuella populationen eller rasen.

För att testresultatet från ett DNA-test ska kunna registreras centralt hos SKK måste testet baseras på en vetenskapligt publicerad studie och kunna anses vara validerat. Dessutom måste individens identitet kontrolleras av veterinär vid provtagning (SKK, 2011). Att inte ha av SKK officiella gentester som hos lagotto romagnolo, där gentestresultaten uppges på frivillig basis, kan fungera bra men risken för ett mörkertal av drabbade eller anlagsbärare som inte införs i registret är sannolikt större (Eriksson, 2012 personligt meddelande).

Hunden används ofta som modell för forskning kring sjukdomar som även förekommer hos människan eftersom vi lever i samma miljö. Hundpopulationer är mycket mer homogena än mänskliga populationer samt har ett kortare generationsintervall vilket är värdefulla egenskaper vid molekylärgenetisk forskning (Berendt et al., 2009). Hundar har dessutom i många fall en högre prevalens av genetiska sjukdomar än vad människan har (Malm, 2012 personligt meddelande).

Sen debutålder av epilepsi hos vissa raser eller individer gör det svårt för uppfödare att i avelsarbetet utesluta sjuka djur i aveln. Den genomsnittliga åldern för debut av idiopatisk epilepsi hos de flesta raser ligger mellan 1-3 år (Ekenstedt et al., 2012), vilket innebär att hunden redan kan vara använd i avel, särskilt om den debuterar senare än så. Vid en mycket sen debutålder kan till och med individens avkomma redan använts i avel. Oftast ges avelsrekommendationen att ta individen och alla dess avkommor och nära släktingar ur avel vilket kan bli svårt att genomföra när den sjuka hunden redan fått en eller två generationer under sig då det är så många människor och djur inblandade.

Tidigare har veterinärer förknippat en sen debutålder med att epilepsin är orsakad av sekundära orsaker, det vill säga symptomatisk epilepsi, men så behöver inte vara fallet. Skillnaden i genomsnittlig debutålder hos engelsk springer spaniel kan eventuellt förklaras av att det är två olika gener som orsakar idiopatisk epilepsi (Patterson et al., 2005).

De studier som finns av epilepsi hos hund styrker det faktum att sjukdomen förekommer och är ett problem hos många olika hundraser internationellt. Trots detta finns epilepsi inte beskrivet i vissa rasers avelsstrategier (RAS) och rekommendationer, t ex engelsk springer spaniel där det finns en rasspecifik vetenskaplig studie av epilepsi hos rasen (Patterson et al., 2005). Prevalensen kan förvisso skilja mellan olika länder inom en ras vilket är sant för bland andra berner sennhund som har ett större problem med epilepsi internationellt än i Sverige (Klingeborn, 2012 personligt meddelande).

I samband med denna litteraturstudie har jag kontaktat avelsansvariga i rasklubbar för några av de raser som det finns studier för. Flera rasklubbar är väldigt öppna kring att epilepsi förekommer inom rasen och problematiken det kan innebära för aveln. Det är viktigt att vara öppen kring våra hundars sjukdomar. Endast vetskap om drabbade individer och kunskapen vi kan få utifrån dessa kan leda avelsarbetet mot en friskare ras i framtiden. Detta kan dock vara känsligt då hunden har stor betydelse för många och det inte alltid handlas objektivt. Det kan vara svårt att erkänna och acceptera ett misslyckande när det funnits så stora framtidsplaner vilandes på en lovande individ. Ur avels- och uppfödningssynpunkt kan det även vara ett ekonomiskt nederlag att behöva ta hundar ur avel. Att avla på individer som man vet är drabbade av epilepsi måste anses vara ett brott mot SKK's grundregler (SKK, 2012) men när det inte finns tydliga avelsrekommendationer kring hur nära släktingar till drabbade hundar som får användas kan gärna en sjuk släkting falla i glömska.

Slutsats

Idiopatisk epilepsi är den vanligaste genetiska sjukdomen hos hund och skiljer sig i såväl förekomst som uttryck mellan olika raser. Forskning pågår men ännu är nedärvingen inte känd för de flesta raser. Det finns av denna anledning vanligen inte så mycket att grunda avelsrekommendationer på för epilepsi och de flesta rasklubbar hänvisar till att inte använda drabbade individer och dess närmaste släktingar i avel. I framtiden kommer det förhoppningsvis att finnas mer information att tillgå och kanske även gentester för idiopatisk epilepsi som ett verktyg vid avel.

Litteraturförteckning

- Berendt, M., Gram, L. 1999. Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13, 14-20.
- Bielfelt, S. W., Redman, H. C., McClellan, R. O. 1971. Sire- and sex-related differences in rates of epileptiform seizures in a purebred beagle dog colony. *American Journal of Veterinary Research* 32, 2039-2048.
- Casal, M. L., Munuve, R. M., Janis, A., Werner, P., Henthorn, P. S. 2006. Epilepsy in irish wolfhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 131-135.
- Chandler, K. 2006. Canine epilepsy: what can we learn from human seizure disorders? *The Veterinary Journal* 172, 207-217.
- Ekenstedt, K. J., Patterson, E. E., Minor, K. M., Mickelson, J. R. 2011. Candidate genes for idiopathic epilepsy in four dog breeds. *BMC Genetics* 12:38.
- Ekenstedt, K. J., Patterson, E. E., Mickelson, J. R. 2012. Canine epilepsy genetics. *Mammalian genome* 23, 28-39.
- Engel, J. Jr. 2001. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 42, 796-803.
- Engel, J. Jr. 2006. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 47, 1558-1568.
- Eriksson, A. M. Mars 2012. Personligt meddelande. Sammanställande i avelskommittén i svenska lagotto romagnoloklubben.
- Falco, M. J., Barker, J., Wallace, M. E. 1974. The genetics of epilepsy in the british Alsatian. *Journal of Small Animal Practice* 15, 685-692.
- Famula, T. R., Oberbauer, A. M., Brown, K. N. 1997. Heritability of epileptic seizures in the belgian terrier. *Journal of Small Animal Practice* 38, 349-352.
- Famula, T. R., Oberbauer, A. M. 1998. Reducing the incidence of epileptic seizures in the belgian terrier through selection. *Preventive Veterinary Medicine* 33, 251-259.
- Famula, T. R., Oberbauer, A. M. 2000. Segregation analysis of epilepsy in the belgian terrier dog. *Veterinary Record* 147, 218-221.
- Farnbach, G. C. 1984. Serum concentrations and efficacy of phenytoin, Phenobarbital, and primidone in canine epilepsy. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 184, 796-803.
- Fischer, R. S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J. Jr. 2005. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the international league against epilepsy (ILAE) and the international bureau for epilepsy (IBE). *Epilepsia* 46, 470-472.
- Gaskill, C. L., Miller, L. M., Mattoon, J. S., Hoffmann, W. E., Burton, S. A., Gelens, H. C., Ihle, S. L., Miller, J. B., Shaw, D. H., Cribb, A. E. 2005. Liver histopathology and liver and serum alanine aminotransferase and alkaline phosphatase activities in epileptic dogs receiving Phenobarbital. *Veterinary Pathology* 42, 147-160.
- Gulløv, C. H., Toft, N., Baadsager, M. M. N., Berendt, M. 2011. Epilepsy in the petit basset griffon vendéen: prevalence, semiology, and clinical phenotype. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25, 1372-1378.
- Hall, S. J., Wallace, M. E. 1996. Canine epilepsy: a genetic counseling program for keeshonds. *Veterinary Record* 138, 358-360.
- Haut, S. R., Hall, C. B., Masur, J., Lipton, R. B. 2007. Seizure occurrence: precipitants and prediction. *Neurology* 69, 1905-1910.
- Heynold, Y., Faissler, D., Steffen, F., Jaggy, A. 1997. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long term study. *Journal of Small Animal Practice* 38, 7-14.

- Hülsmeier, V., Zimmerman, R., Brauer, C., Sauter-Louis, C., Fischer, A. 2010. Epilepsy in border collies: clinical manifestations, outcome, and mode of inheritance. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24, 171-178.
- Jaggy, A., Faissler, D., Gaillard, C., Srenk, P., Graber, H. 1998. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retriever. *Journal of Small Animal Practice* 39, 275-280.
- Jokinen, T. S., Metsähonkala, L., Bergamasco, L., Viitmaa, R., Syrjä, P., Lohi, H., Snellman, M., Jeserevics, J., Cizinauskas. 2007. Benign juvenile epilepsy in lagotto romagnolo dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 464-471.
- Kathmann, I., Jaggy, A., Busato, A., Bärtschi, M., Gaillard, C. 1999. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the bernese mountain dog. *Journal of Small Animal Practice* 40, 319-325.
- Kilpeläinen, T. Mars 2012. Personligt meddelande. Ordförande avelskommitten finska beagleklubben.
- Klingeborn, B. Mars 2012. Personligt meddelande. Sammanställande i avelsrådet i Svenska sennenhundklubben.
- Knowles, K. 1998. Idiopathic Epilepsy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 13, 144-151.
- LeCouteur, R. A., Child, G. 1989. Clinical management of epilepsy in dogs and cats. *Problems in Veterinary Medicine* 1, 578-595.
- Licht, B. G., Licht, M. H., Harper, K. M., Lin, S., Curtin, J. J., Hyson, L. L., Willard, K. 2002. Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures. *Epilepsy and Behaviour* 3, 460-470.
- Licht, B. G., Lin, S., Luo, Y., Hyson, L. L., Licht, M. H., Harper, K. M., Sullivan, S. A., Fernandez, S. A., Johnston, E. V. 2007. Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in standard poodles. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 231, 1520-1528.
- Likhodii, S. S., Serbanescu, I., Cortez, M. A., Murphy, P., Snead III, O. C., Burnham, W. M. 2003. Anticonvulsant properties of acetone, a brain ketone elevated by the ketogenic diet. *Annals of Neurology* 54, 219-226.
- Linde Forsberg, O. Mars 2012. Personligt meddelande. Avelsansvarig svenska beagleklubben.
- Lohi, H., Young, E. J., Fitzmaurice, S. N., Rusbridge, C., Chan, E. M., Vervoort, M., Turnbull, J., Zhao, X-C., Ianzano, L., Paterson, A. D., Sutter, N. B., Ostrander, E. A., André, C., Shelton, G. D., Ackerley, C. A., Scherer, S. W., Minassian, B. A. 2005. Expanded repeat in canine epilepsy. *Science* 307, 81.
- Löscher, W. 1997. Animal models of intractable epilepsy. *Progress in Neurobiology* 53, 239-258.
- Malm, S. April 2012. Personligt meddelande. Genetisk sakkunnig svenska kennelklubben.
- Morita, T., Shimada, A., Takeuchi, T., Hikasa, Y., Sawada, M., Ohiwa, S., Takahashi, M., Kubo, N., Shibahara, T., Miyata, H., Ohama, E. 2002. Cliniconeuropathologic findings of familial frontal lobe epilepsy in Shetland sheepdogs. *Canadian Journal of Veterinary Research* 94, 57-63.
- Morton, N. E., MacLean, C. J. 1974. Analysis of family resemblance. III: complex segregation of quantitative traits. *American Journal of Human Genetics* 26, 489-500.
- Oberbauer, A. M., Grossman, D. I., Irion, D. N., Schaffer, A. L., Eggleston, M. L., Famula, T. R. 2003. The genetics of epilepsy in the belgian tervueren and sheepdog. *Journal of Heredity* 94, 57-63.
- Oberbauer, A. M., Belanger, J. M., Grossman, D. I., Regan, K. R., Famula, T. R. 2010. Genome-wide linkage scan for loci associated with epilepsy in belgian shepherd dogs. *BMC Genetics* 11:35.
- Pakozdy, A., Leschnik, M., Tichy, A. G., Thalhammer, J. G. 2008. Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. *Acta Veterinaria Hungarica* 56, 471-483.
- Patterson, E. E., Mickelson, J. R., Da, Y., Roberts, M. C., McVey, A. S., O'Brien, D. P., Johnson, G. S., Armstrong, P. J. 2003. Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in vizslas. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17, 319-325.

- Patterson, E. E., Armstrong, P. J., O'Brien, D. P., Roberts, M. C., Johnson, G. S., Mickelson, J. R. 2005. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English Springer Spaniels. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 226, 54-58.
- Podell, M. 1995. The use of diazepam per rectum at home for the acute management of cluster seizures in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 9, 68-74.
- Puchowicz, M. A., Smith, C. L., Bomont, C., Koshy, J., David, F., Brunengraber, H. 2000. Dog model of the therapeutic ketosis induces by oral administration of, R., S-1,3-butanediol diacetoacetate. *Journal of Nutritional Biochemistry* 11, 281-287.
- Rasspecifika avesstrategier (RAS) beagle. 2008.
<http://www.skk.se/Global/Dokument/RASdokument/RAS-beagle.pdf?epslanguage=sv>
- Rasspecifika avelsstrategier (RAS) belgisk vallhund. 2004.
<http://www.skk.se/Global/Dokument/RASdokument/RAS-belgisk-vallhund.pdf?epslanguage=sv>
- Rasspecifika avesstrategier (RAS) grosser schweizer sennenhund. 2004.
<http://www.skk.se/Global/Dokument/RASdokument/RAS-grosser-schweizer-sennenhund.pdf?epslanguage=sv>
- Rasspecifika avesstrategier (RAS) irländsk varghund. 2005.
<http://www.skk.se/Global/Dokument/RASdokument/RAS-irlandsk-varghund.pdf?epslanguage=sv>
- Rasspecifika avesstrategier (RAS) keeshond. 2005.
<http://www.skk.se/Global/Dokument/RASdokument/RAS-keeshond.pdf?epslanguage=sv>
- Rasspecifika avesstrategier (RAS) labrador retriever. 2005.
<http://www.skk.se/Global/Dokument/RASdokument/RAS-labrador-retriever.pdf?epslanguage=sv>
- Rasspecifika avesstrategier (RAS) lagotto romagnolo. 2010.
<http://www.skk.se/Global/Dokument/RASdokument/RAS-lagotto-romagnolo.pdf?epslanguage=sv>
- Rasspecifika avesstrategier (RAS) shetland sheepdog. 2011.
<http://www.skk.se/Global/Dokument/RASdokument/RAS-shetland-sheepdog.pdf?epslanguage=sv>
- Seppälä, E. H., Koskinen, L. L. E., Gulløv, C. H., Jokinen, P., Karlskov-Mortensen, P., Begamasco, L., Baranowska Körberg, I., Cizinauskas, S., Oberbauer, A. M., Berendt, M., Fredholm, M., Lohi, H. 2012. Identification of a novel idiopathic epilepsy locus in belgian shepherd dogs. *PLoS ONE* 7: 3, 1-11.
- Srenk, P., Gaillard, A., Busato, C., Horin, P. 1994. Genetische grundlagen der idiopathischen epilepsie beim golden retriever. *Tierärztliche Praxis* 22, 574-578.
- Svenska Kennelklubben (SKK). Februari 2011. <http://www.skk.se/uppfodning/halsa/dna-tester/ovriga-tester/>
- Svenska Kennelklubben (SKK). Mars 2012. <http://www.skk.se/uppfodning/avel-och-uppfodning/ras-rasspecifika-avelsstrategier-/>
- Svenska Kennelklubben (SKK) Avelsdata. Mars 2012. <http://kennet.skk.se/avelsdata/>
- Svenska Kennelklubben (SKK). 2009. Grundregler för medlemmar i Svenska Kennelklubben.
<http://www.skk.se/Global/Dokument/Om-SKK/Grundregler-S7.pdf>
- Thomas, W. B. 2010. Idiopathic epilepsy in dogs and cats. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice* 40, 161-179.
- Wallace, M. E. 1975. Keeshonds: a genetic study of epilepsy and EEG readings. *Journal of Small Animal Practice* 16, 1-10.