



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsvetenskap

Idiopatisk epilepsi hos hund – en beskrivning av sjukdomen och predisponerande faktorer

Linnea Andersson

*Uppsala
2015*

Kandidatarbete 15 hp inom veterinärprogrammet

Idiopatisk epilepsi hos hund – en beskrivning av sjukdomen och predisponerande faktorer

Idiopathic epilepsy in dogs – a description of the disease and predisposing factors

Linnea Andersson

Handledare: Karin Vargmar, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Kandidatarbete i veterinärmedicin

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurskod: EX0700

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2015

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen / Sveriges lantbruksuniversitet,
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Delnummer i serie: Kandidatarbete 2015:71

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: idiopatisk, epilepsi, hund, ras, kön

Key words: idiopathic, epilepsy, dog, breed, gender

**Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences**

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder.....	3
Litteraturoversikt.....	4
Terminologi och klassificering.....	4
Anfall.....	4
Epilepsi.....	4
Partiella anfall	4
Generella anfall	5
Idiopatisk epilepsi	5
Anatomi och normal aktivitet.....	6
Aktionspotential och signalering.....	6
Könshormoner	6
Aktivitet vid epilepsi	7
Predisponerande faktorer.....	7
Kön	7
Gener	8
Hundraser	8
Diagnostisering och behandling	10
Diskussion	11
Litteraturförteckning	13

SAMMANFATTNING

Epilepsi utgör den vanligaste kroniska neurologiska sjukdomen hos hund med en uppskattad prevalens på 0,5-5,7 % beroende på ras. Sjukdomen karakteriseras av återkommande epileptiska anfall som tar sig olika uttryck beroende på vilken del av hjärnan som påverkas. Om anfällen inte uppkommer till följd av skada eller sjukdom klassificeras epilepsin som idiopatisk. Orsaken till idiopatisk epilepsi (IE) är okänd, den förmodas ha en genetisk anknytning. Denna litteraturstudie syftar till en fördjupning i ämnet och att besvara frågeställningen: Vad är idiopatisk epilepsi och vad gör en del hundar predisponerade, med avseende på ras och kön?

IE förekommer hos nästan alla hundraser inklusive blandraser, men prevalensen skiljer sig mycket åt mellan raserna. En del raser så som Belgisk vallhund, Labrador retriever, Border collie och Lagotto romagnolo har visat sig ha en hög frekvens av IE. Det har genomförts många studier på IE hos hund, men det finns fortfarande mycket kvar att undersöka. Många studier visar att hanar är predisponerade medan andra hävdar att det inte finns någon skillnad mellan könen. Det är därför svårt att dra några konkreta slutsatser kring IE gällande kön hos hund. Mycket av resonemanget kring könshormonernas påverkan har sin grund i studier gjorda på människa och mus. Studierna kan vara svåra att applicera på hund eftersom deras hormoncykel skiljer sig från dessa arters.

Genetiken bakom IE har undersökts i många studier utan att hitta exakt hur sjukdomen nedärvs. Anfallens fenotyp och genetiska kopplingen har visat sig skilja sig åt mellan olika raser, det går därför inte att applicera en studie gjord på en ras på en annan. Detta gör sjukdomen svår och dyr att undersöka. Arvsmönstret är komplext med många bidragande gener inklusive en miljöaspekt. Man har inte hittat mutationer i specifika gener som styr uppkomsten av sjukdomen. De flesta studier tyder på ett polygenetiskt autosomt recessivt nedärvningsmönster.

Bristen i diagnostisering av IE och den ibland höga åldern hos hunden vid första anfallet gör det svårt för uppfödare att selektera emot sjukdomen i sitt avelsarbete. Genom att hitta de gener och mutationer som kodar för IE kan man ta fram ett genetiskt test för sjukdomen. Detta skulle vara användbart vid diagnostisering och val av avelsindivider. Det behövs fortfarande mycket forskning på område, både gällande genetik, diagnostisering och behandling.

SUMMARY

Epilepsy constitutes the most common chronic neurological disorder in dogs with an estimated prevalence of 0.5 to 5.7% depending on breed. The disease is characterized by recurrent seizures that takes different forms depending on what part of the brain that is affected. If attacks do not occur as a result of injury or disease it is classified as idiopathic epilepsy. The cause of idiopathic epilepsy (IE) is unknown, it is believed to have a genetic connection. This literature study aims to receive deeper knowledge in the subject and to answer the question: What is idiopathic epilepsy and what makes some dogs predisposed, in terms of breed and gender?

IE occurs in almost all dog breeds including mixed breeds, but the prevalence differs greatly between the breeds. Some breeds such as Belgian Shepherd Dog, Labrador retriever, Border collie and the Lagotto Romagnolo has been shown to have a high frequency of IE. Many studies have been made on IE in dogs, but there is still much to learn. Many studies show that males are more predisposed while others argue that there is no difference between the sexes. It is therefore difficult to draw any conclusions about IE concerning the sex of the dog. Much of the discussion around the influence of sex hormones stems from studies of humans and mice. However as canines have a different hormone cycle caution must be used applying these results in dogs.

The genetics of IE have been investigated in many studies, however the exact inheritance is not understood. Seizure phenotype and genetic linkage have been found to differ between different breeds, it is therefore not possible to apply the study on one breed to another. This makes the disease difficult and expensive to investigate. The inheritance pattern is complex, with many contributing genes including an environmental aspect. Mutations in specific genes that control the onset of the disease are yet to be found. Most studies suggest a polygenetic autosomal recessive inheritance.

The difficulty in diagnosing IE, and the sometimes high age of the dog at the first attack makes it difficult for breeders to select against the disease in their breeding program. By finding the genes and mutations coding for IE, a genetic test for the disease could be developed. This would be useful in the selection of healthy breeding individuals. A lot of research on the area is still needed, both in terms of genetics, diagnosis and treatment.

INLEDNING

Epilepsi utgör den vanligaste kroniska neurologiska sjukdomen hos hund (Van Meervenne *et al.*, 2014) och karakteriseras av återkommande epileptiska anfall (Monteiro *et al.*, 2012). Anfällen kan ta olika uttryck beroende på vilka områden i hjärnan som påverkas (Penderis, 2014). Om epilepsin inte orsakas av sjukdom eller skada klassificeras den som idiopatisk. Orsaken till IE är okänd, den förmodas ha en genetisk anknytning (Rusbridge, 2014). IE är den vanligaste formen av epilepsi hos hund (Penderis, 2014) och arvsmonstret är komplext med många bidragande gener inklusive en miljöaspekt. Sjukdomen förekommer hos nästan alla hundraser inklusive blandraser, prevalensen skiljer sig mycket mellan raserna (Ekenstedt & Oberbauer, 2013). Den genetiska kopplingen bakom IE har undersökts i många studier på olika raser utan att hitta exakt hur sjukdomen går i arv (Hülsmeier *et al.*, 2010). Bristen i diagnostiseringen av IE och den ibland höga åldern vid första anfallet gör det svårt för uppfödare att selektera emot sjukdomen i sitt avelsarbete (Rusbridge, 2014).

Eftersom IE är en så vanlig och i många fall allvarlig sjukdom hos våra hundar är det viktigt att belysa detta ämne. Vissa raser är mer drabbade än andra och i en del studier har man även sett en skillnad mellan könen. Av dessa orsaker har jag valt frågeställningen: Vad är idiopatisk epilepsi och vad gör en del hundar predisponerade, med avseende på ras och kön? Sjukdomen har ett förmodat multifaktoriellt autosomt recessivt nedärvningsmönster vilket gör den svår att undersöka (Heynold *et al.*, 1997; Patterson *et al.*, 2005). Det är viktigt att lägga resurser och forskning på att försöka hitta generna som kodar för IE. Lyckas man med det kan man arbeta fram ett genetiskt test för sjukdomen, vilket i dagsläget inte existerar. Detta skulle vara användbart vid val av avelsdjur för att förhindra att avkommor och framtida generationer drabbas av IE (Ekenstedt & Oberbauer, 2013).

MATERIAL OCH METODER

Databaser som använts i litteratursökning är Primo, Web of Science, och Pubmed. De sökord som använts är *idiopathic, epilepsy, dog, canine, seizure, breed, labrador, border collie, hereditary*. Avgränsningar som gjorts är att inte skriva fördjupat om fokal juvenil epilepsi hos Lagotto romagnolo. De prioriteringar som har gjorts är på idiopatisk epilepsi hos olika hundraser och skillnader mellan könen.

LITTERATURÖVERSIKT

Terminologi och klassificering

Epilepsi är ett kroniskt neurologiskt tillstånd som karakteriseras av återkommande epileptiska anfall (Monteiro *et al.*, 2012). Epilepsi utgör den vanligaste kroniska neurologiska sjukdomen hos hund (Van Meervenne *et al.*, 2014) med en uppskattad prevalens på 0,5-5,7 %. Prevalensen skiljer sig åt mellan olika hundraser (Penderis, 2014). Epileptiska anfall delas upp i symtomatiska, reaktiva och idiopatiska. Symtomatiska anfall går ibland under namnet sekundära, de uppkommer till följd av en sjuklig förändring i hjärnan. Reaktiva anfall uppkommer till följd av metabolisk eller toxisk påverkan. Idiopatisk epilepsi kallas även primär, orsaken är inte fullt kartlagd men förmodas ha en genetisk koppling (March, 1998). Klassificeringssystemet för epilepsi grundas på endast en orsak vilket gör det bristfälligt, det eftersom orsaken till epilepsi oftast är multifaktoriell. De flesta anfällen upphör av sig själva men om så inte är fallet klassificeras anfallet som status epileptikus (Penderis, 2014). Ett status epileptikus anfall varar i mer än fem minuter eller utgörs av två anfall utan fullständig återhämtning emellan. Klusteranfall är flera anfall som uppträder under en kort tid, patienter återfår medvetandet mellan anfällen som skiljer sig från individens vanliga typer av epileptiska anfall (Thomas, 2010).

Anfall

Termerna anfall och epilepsi är inte synonymer (Thomas, 2010). Anfall är en övergående ofrivillig förändring i neurologisk status eller beteende till följd av en onormal aktivitet i centrala nervsystemets (CNS) neuroner (March, 1998). Den kliniska bilden vid ett anfall varierar till följd av vilka delar av hjärnan som påverkas och karakteriseras av onormal, överdriven urladdning av en grupp neuron i cerebral cortex (Penderis, 2014).

Epilepsi

Epilepsi är ett tillstånd med återkommande anfall av neurologiskt ursprung (March, 1998). Om anfallet upphör när den bakomliggande orsaken avlägsnas klassas det inte som epilepsi, detta eftersom epilepsi är ett kroniskt tillstånd. Orsakerna till återkommande kroniska anfall är många, termen epilepsi är därmed inte en specifik sjukdom utan ett samlingsnamn för en grupp sjukdomar (Thomas, 2010). Det är viktigt att skilja på anfall och epilepsi eftersom behandlingarna skiljer sig åt. Vid enbart ett anfall behandlar man för den bakomliggande orsaken till anfallet. Vid epilepsi är behandlingen ofta livslång medicinering med antiepileptiska läkemedel (AED) (Penderis, 2014).

Partiella anfall

Anfall klassificeras även efter den kliniska bilden. Partiella eller fokala anfall har sin början i en avgränsad del i hjärnan, de kan sedan sprida sig till angränsande områden. Partiella anfall kan vara enkla eller komplexa. Ett enkelt partiellt anfall karakteriseras av bibehållet medvetande och lokal påverkan (March, 1998). Vid fokala motoriska anfall kan hunden uppvisa onormala rörelser av en kroppsdel, den kan exempelvis röra huvudet åt ena hållet eller tugga. Sensoriska fokala anfall kan ge domningar, smärta och hallucinationer. Hunden kan då uppvisa ”fly-snapping”, d.v.s. den biter efter icke-existerande flugor. Fokala autonoma anfall ger

kräkning, diarré och buksmärter (Thomas, 2010). Vid ett komplext partiellt anfall påverkas en större del av hjärnan, djuret uppvisar ett annorlunda beteende och förlorar stundtals medvetandet (Penderis, 2014). Både enkla och komplexa partiella anfall kan övergå till generella anfall (March, 1998).

Generella anfall

Generella anfall karakteriseras av en generell störning av hjärnaktiviteten i båda hjärnhalvorna. Symtomen är symmetriska och ofta i kombination med ett förlorat medvetande (March, 1998). Generella anfall förmodas kunna uppstå samtidigt i hela cerebrala cortex, mekanismen för detta är emellertid okänd (Penderis, 2014). Generella konvulsiva eller grand mal anfall är den vanligaste formen av generella anfall hos hund (Thomas, 2010). Hunden uppvisar ofrivilliga och okontrollerbara muskelkontraktioner, uriner, defekation och salivering (March, 1998). Det finns även en mildare form av grand mal epilepsi som karakteriseras av mindre muskelryckningar, urinär- och fekalkontroll. Generella anfall föregås ofta av en aura, en period där djuret kan uppvisa annorlunda beteende, det kan exempelvis vara rastlöst eller oroligt. Primära anfall föregås sällan av en aura. Själva anfallet varar i regel 30-90 sekunder och kallas ictal. Följt av ictal kommer postictal, en återhämtningsfas som kan vara från minuter till dagar (March, 1998). Ju längre och svårare anfall desto längre postictal (Penderis, 2014). Hunden kan vara rastlös, törstig, hungrig, trött eller kräkas under denna period (Hülsmeier *et al.*, 2010). Synen kan försvinna i flera dagar efter ett anfall (March, 1998). Tiden mellan anfall benämns interictal (Rusbridge, 2014).

Idiopatisk epilepsi

Orsaken till IE är okänd, den förmodas ha en genetisk koppling. Om epilepsin inte orsakas av sjukdom eller skada klassificeras den som idiopatisk (Rusbridge, 2014). Vanligtvis betyder idiopatisk ”okänd”, i detta sammanhang betyder det snarare ”av sig själv” (Thomas, 2010). IE är den vanligaste formen av epilepsi hos hund (Penderis, 2014). Hundar med IE kan uppvisa en typ av anfall eller en kombination av olika anfall, de kan exempelvis lida av fokala anfall som övergår till sekundära generella anfall (Thomas, 2010). Den kliniska bilden är oftast generella toniska-kloniska anfall, där medvetandegraden kan variera (March, 1998). Dessa anfall yttrar sig som en generell ökning i muskeltonus varvat med tillstånd av likformig, rytmisk muskelkontraktion av extremiteterna (Heynold *et al.*, 1997). Anfallsfrekvensen varierar kraftigt mellan individer, från flertalet per dag till mindre än ett anfall om året (Thomas, 2010). En del hundar uppvisar säsongvariation med fler anfall under sen vinter och tidig vår (Rusbridge, 2014). Anfallen uppträder vanligen under sömn eller vila. En förklaring till detta kan vara att under sömnen sker en förändring i cerebral cortex som i sin tur leder till anfall (Penderis, 2014).

De flesta hundar som drabbas av IE får sitt första anfall mellan ett och fem års ålder. Det förekommer även att första anfallet uppträder före sex månader och efter tio års ålder (Thomas, 2010). Om första anfallet uppträder mellan sex månaders ålder upp till sex års ålder är det med 95 % säkerhet IE (Penderis, 2014). Hundar med IE kan få ett förändrat beteende, de kan exempelvis bli rädda, oroliga, apatiska eller aggressiva (Rusbridge, 2014). Alla hundraser inklusive blandraser drabbas, vissa raser så som Labrador retriever, Belgisk vallhund och

Engelsk springer spaniel med flera har en hög frekvens av IE. Upp till 60 % av hundar med IE lider av klusteranfall eller status epilepticus, större hundraser löper större risk (Thomas, 2010).

Anatomi och normal aktivitet

Hjärnan består av vit och grå substans där den grå är lokaliserad ytterst och består av neuronernas cellkropp. Innanför den grå substansen finns den vita substansen som består av axoner. Den grå substansen delas upp i olika lager beroende vilken typ av neuron den innehåller, neuron med samma funktion är placerade i samma region. Cerebral cortex består i huvudsak av två neurontyper: projektionsneuron och interneuron (Penderis, 2014). Majoriteten av neuronerna i hjärnan är excitatoriska och styrs av neurotransmittorn glutamat. De kallas projektionsneuron och triggas av afferenta fibrer från talamus och av andra neuron i cortex (March, 1998), de utövar sin effekt på neuron som är belägna på längre avstånd (Penderis, 2014). Interneuron är inhibitoriska och verkar på angränsande neuron (March, 1998). Interneuron bildar inhibitoriska feedback loops: aktiverade pyramidalceller exciterar inhibitoriska interneuron som genom feedback inaktiverar pyramidalcellen. GABA är den främsta inhibitoriska neurotransmittorn i CNS (Penderis, 2014). När den verkar på GABA-receptorn genereras en inhibitorisk postsynaptisk potential (IPSP) (March, 1998).

Aktionspotential och signalering

Vid vila har neuronerna en membranpotential på -70 millivolt med en mer negativ insida än utsida. Denna upprätthålls genom en selektiv permeabilitet i plasmamembranet för specifika joner, permeabilitet för K^+ och mindre genomsläppligt för Na^+ och andra katjoner (March, 1998).

En depolarisering av axonmembranet leder till att spänningsberoende jonkanaler öppnas och Na^+ flödar in. Detta leder till en positiv laddning på insidan av axonen som i sin tur leder till depolarisering och en vidare propagering av aktionspotentialen längs axonet. När aktionspotentialen når axonterminalen leder det till ett inflöde av Ca^{2+} som i sin tur leder till att vesiklarna tömmer ut neurotransmittor i synapsklyftan. När transmittorn binder till receptorer på det postsynaptiska membranet uppstår en förändring i membranpotential, depolarisering eller hyperpolarisering som leder till excitation eller inhibition av cellen. I en excitatorisk synaps leder frisättning av neurotransmittor till en depolarisering av målcellen till följd av ett inflöde av Na^+ genom liganbundna jonkanaler. Denna depolarisering kallas excitatorisk postsynaptisk potential (EPSP). Effekten av EPSP beror på mängden neurotransmittor som frisätts och antalet receptorer (Øystein V. Sjaastad, 2010). I en inhibitorisk synaps leder neurotransmittorn till en öppning av liganbundna jonkanaler i det postsynaptiska membranet. Detta leder till att K^+ flödar ut och Cl^- flödar in i cellen. Vilket resulterar i att insidan blir mer negativ, detta kallas inhibitorisk postsynaptisk potential (IPSP) och leder till en minskad chans att de postsynaptiska neuronerna ska generera en aktionspotential (Øystein V. Sjaastad, 2010).

Könshormoner

I studier på människa har steroidhormonet östradiol visat sig påverka excitationen av neuron. Detta genom att öka effekten av glutamat och NMDA-receptorers funktion. Vilket i sin tur leder

till en uppkomst och propagering av anfall. Östradiol ökar pyramidalcellernas utskott och antalet excitatoriska synapser i hippocampus samtidigt som det minskar tröskelvärdet för anfall. Genom att stimulera frisättningen av GABA har progesteron en inhibitorisk effekt i hippocampus. Det har inte gjorts många studier på hanliga könshormons påverkan på CNS eftersom dessa inte fluktuerar på samma sätt som honliga (Van Meervenne *et al.*, 2014).

Aktivitet vid epilepsi

Epilepsi är en progressiv sjukdom där upprepade anfall skadar hjärnan och ger en ökad risk för nya anfall (Rusbridge, 2014). När glutamat frisätts binder det till den postsynaptiska NMDA-receptorn och Ca^{2+} -kanaler öppnas. Detta leder till ett ökat inflöde av Ca^{2+} över membranet och ökat intracellulärt Ca^{2+} . Den ökade mängden intracellulärt Ca^{2+} leder till en ökning i nedbrytningsprocesser som i sin tur triggar celldöd (excitotoxikos). En del områden i hjärnan så som hippocampus, amygdala och talamus är extra känsliga för ökad glutamatkoncentration. Framförallt hippocampus är känsligt för excitotoxikos, d.v.s. neuronöderna i detta område blir stor (Creevy *et al.*, 2013). Epileptiska anfall utgår ofta från framhjärnan och hos hund har man sett en förändring i hippocampus som följd av epileptiska anfall (Penderis, 2014).

Mekanismen som styr uppkomsten av anfall är ännu inte helt kartlagd. En liten förändring i de excitatoriska eller inhibitoriska funktionerna kan vara allt som krävs för att utlösa ett anfall (March, 1998). En förklaring kan vara en förlust av inhibitoriska neuron, vilket leder till att den inhibitoriska feedbacken till projektnsneuronen minskar. En annan förklaring kan vara att skada eller sjukdom leder till att axonen börjar växa och detta skapar nya excitatoriska synapser. En tredje teori är att om projektnsneuroner som är kopplade till inhibitoriska neuron försvinner får man en minskad inhibitorisk neurotransmission. Dessa olika förklaringar förekommer förmodligen i kombination med varandra hos patienter med epilepsi (Penderis, 2014). Vid prov på hundar med IE har man sett en ökad koncentration av glutamat och en minskad koncentration av GABA i cerebrospinalvätskan (Creevy *et al.*, 2013).

Predisponerande faktorer

Kön

Hos människa är könshormonernas påverkan på epileptiska anfall väl dokumenterad. Östradiol har visat öka anfallsfrekvensen och progesteron förmodas ha en hämmande effekt. I dagsläget vet man väldigt lite om könshormonernas påverkan på epilepsi hos hund. Prevalensen för IE ser ut att vara högre hos hanar. Enligt en del förmodas sterilisering ha en positiv hämmande effekt på epilepsi, men inga studier är gjorda på hund. Det saknas forskning på androgeners påverkan på epilepsi (Van Meervenne *et al.*, 2014).

De flesta studier hävdar att hanar oftare diagnostiseras med IE än tikar. Det har även visats ett samband med kastration då kastrerade hundar oftare diagnostiseras med IE än okastrerade (Van Meervenne *et al.*, 2014) och kastrerade hanar och tikar oftare har klusteranfall än okastrerade (Monteiro *et al.*, 2012). I en studie på 665.000 försäkrade hundar i Sverige rapporterades att fler hanar än tikar diagnostiserades med epilepsi (Heske *et al.*, 2014). Kearsley-Fleet *et al.* (2013) påvisade samma trend i Storbritannien, att hanar och kastrerade hundar hade en ökad risk för IE i jämförelse med tikar (Kearsley-Fleet *et al.*, 2013).

Men det finns även avvikande data. En schweizisk studie avseende IE hos Labrador retriever visade ingen skillnad i frekvens av IE hos de olika könen (Jaggy *et al.*, 1998). En annan studie av IE hos Labrador retriever fann ingen koppling mellan anfallsfrekvens och typ av anfall mellan könen, ej heller någon ökning anfallsfrekvens hos tikar under löp (Heynold *et al.*, 1997). Inte heller i en studie av Border collie sågs någon skillnad mellan könen och/eller om de var kastrerade (Hülsmeier *et al.*, 2010).

Gener

Eftersom grunden till epileptiska anfall kan ha många orsaker både på cellulär- och molekylär nivå kan skilda gener och mutationer påverka en rad olika processer vilket ger anfall med olika fenotyp (Berendt *et al.*, 2009). Arvsmönstret för IE är komplext med många bidragande gener och en miljöaspekt. Genetiken bakom epilepsi har studerats hos människa och mus men är till stora delar icke-kartlagd. Trots fullgenomssökningar har några regulatoriska loci ej påvisats. Detta tyder på att både vanliga och ovanliga allelvarianter har en bidragande inverkan på utvecklandet av IE (Ekenstedt & Oberbauer, 2013). De vanligaste mutationerna hos människa kopplat till IE är i gener som kodar för jonkanaler och neruotransmittorreceptorer (Ekenstedt *et al.*, 2011). Hos människa har mutationer i gener som kodar för natrium-, kalium-, kalcium- och kloridjonkanaler kartlagts. Mutationer i gener som kodar för nervsignalering, så som γ -smörtsyreceptorn och acetylkolinreceptorn har också kopplats till sjukdomen (Ekenstedt & Oberbauer, 2013). Hos människa med IE har 25 mutationer i LGI1-genen påvisats vilka resulterar i en ökad aktivitet i genen som kodar för K⁺-kanaler (Ekenstedt *et al.*, 2012).

Det vanligaste försöksdjuret i studier på IE är mus. Här har flera gener som är förknippade med IE kartlagts, där många kodar för jonkanaler (Ekenstedt *et al.*, 2012). Studier gjorda på mus visar minst sex olika loci som bidrar till en ökad känslighet att drabbas av anfall. En interaktion mellan gener, locus heterogenicitet och en miljöpåverkan styr uppkomsten av IE hos mus (Ekenstedt & Oberbauer, 2013).

Många studier har gjorts på ärftligheten för IE hos olika hundraser. Av dessa visar många autosomal recessiv nedärvning, där polygenetisk ärftlighet inte kan uteslutas. Den recessiva nedärvningen och anfallens olika fenotyper tyder på ett komplext arvsmönster. Forskarna drog slutsatsen att det finns multipla loci för IE hos hund och förmodligen flera betydelsefulla loci som skiljer sig åt mellan raser (Ekenstedt & Oberbauer, 2013).

Hundraser

IE förekommer hos nästan alla hundraser inklusive blandraser, prevalensen skiljer sig mycket åt mellan olika raser (Ekenstedt & Oberbauer, 2013). Beagle, Keeshound, Labrador retriever, Golden retriever, Bernese mountain dog, Boxer, Vizsla, Mellanpudel, Shetland sheepdog, Irländsk varghund, Engelska springer spaniel, Lagotto romagnolo och Belgisk vallhund har en ökad risk för att utveckla IE (Berendt *et al.*, 2009; Ekenstedt *et al.*, 2011). Eftersom prevalensen är hög inom vissa raser förmodas det finnas en familjär predisponering och genetiska komponenter som styr uppkomsten av IE (Hülsmeier *et al.*, 2010). I Kearsley-Fleet *et al.*:s

(2013) studie sågs ingen skillnad i prevalens mellan renrasiga hundar och blandraser. Större hundarna hade en högre prevalens av IE än små.

Bristen i diagnostiseringen av IE och den ibland höga åldern vid diagnostisering gör det svårt för uppfödare att selektera emot sjukdomen i sitt avelsarbete (Rusbridge, 2014). Den genetiska kopplingen bakom IE har undersökts i många studier på olika hundraser utan att hitta exakt hur sjukdomen går i arv. Olika gener, mutationer eller komplexa interaktioner mellan olika faktorer kan vara involverade i utvecklingen av IE hos olika raser (Hülsmeier *et al.*, 2010). Anfallens fenotyp skiljer sig även åt mellan olika raser (Ekenstedt *et al.*, 2012). Dessa faktorer gör att studier gjorda på en ras inte kan appliceras på en annan. Varje ras måste undersökas och utredas separat (Hülsmeier *et al.*, 2010).

Ärftligheten för IE har visat sig vara multifaktoriellt orsakad där både gener och omgivningsfaktorer styr nedärvningen och uttrycket av IE hos retrievraser (Jaggy *et al.*, 1998). Hos Golden och Labrador retriever har IE ett multifaktoriellt autosomt recessivt nedärvningsmönster (Heynold *et al.*, 1997). I Jaggy *et al.*:s (1998) studie på epilepsi hos Labrador retriever sågs att avkommor i vissa linjer efter en specifik hane hade en högre prevalens av IE. Detta tyder på att det är genetiskt kopplat och att vissa individer är predisponerade. Ingen koppling mellan antal avkommor per kull med IE och inavelsgraden sågs. Forskarna menar att IE hos Labrador retriever ärvs recessivt och förmodligen styrs av flera gener, polygentisk multifaktoriellt orsakad (Jaggy *et al.*, 1998).

Collie och collie-raser har en känd mutation i ABCB1 genen som kodar för transportproteinet PGP. Detta protein transporterar ut ämnen från hjärnan till kärlbädden. Collie är predisponerade för epilepsi och har en prevalens på 50 % för mutation i ABCB1 genen. Detta resulterar i ett icke-funktionellt PGP och därmed en ackumulering av substanser i hjärnan. Collie har visat sig ha en mildare form av IE i jämförelse med andra raser (Muñana *et al.*, 2012). I Muñana *et al.*:s (2012) studie av epilepsi hos Collie hade de individer som var homozygota för ABCB1-mutationen bättre anfallsresultat, en lägre anfallsfrekvens och lägre incidens av klusteranfall. De kunde dessutom behandlas med en mindre mängd AED i jämförelse med de andra hundarna.

Enligt Arrol *et al* (2012) var livslängden för Border collies som diagnostiserades med IE kortare i jämförelse med andra hundraser och ett signifikant samband förelåg mellan Border collies och klusteranfall. Även Hülsmeier *et al* (2010) fann att prevalsen för klusteranfall var betydligt högre hos Border collies jämfört med Springer spaniel. I denna studie på Border collies från två subpopulationer diagnostiserades 40 % med IE, alla hade en gemensam individ i stamtavlan. En ökad prevalens av IE i vissa subpopulationer tillsammans med en gemensam hane i linjerna indikerar en stark genetisk koppling av IE hos Border collie. De flesta sjuka hundarna hade friska föräldrar vilket tyder på recessiv nedärvning (Hülsmeier *et al.*, 2010).

IE är en ärftlig sjukdom hos Belgisk vallhund med en prevalens på 17 % i USA (Oberbauer *et al.*, 2010). I en dansk studie på Belgisk vallhund var prevalensen 33 % i en familj på 199 hundar (Berendt *et al.*, 2009). Trots den höga prevalensen av IE hos Belgisk vallhund har de visat sig ha en något mildare form med låg frekvens av status epilepticus (Gulløv *et al.*, 2012). Det går inte att säga om sjukdomen nedärvs autosomt dominant eller recessiv hos dessa raser (Berendt

et al., 2009). Arvsmönstret är polygenetiskt med en recessiv gen som har extra stor påverkan och en komplex nedärvning. Sex genomiska regioner på fyra kromosomer har kartlagts hos Belgisk vallhund som är kopplade till epilepsins fenotyp. Eftersom sjukdomen har ett polygenetiskt arvsmönster kan det vara svårt att hitta specifika gener som orsakar sjukdom. Den kan orsakas av en specifik kombination av ovanliga alleler (Oberbauer *et al.*, 2010).

Ekenstedt *et al* (2011) använde sig av 20 kända gener som har en koppling till IE hos människa och två gener som har en koppling till IE hos mus. Dessa gener undersöktes hos fyra hundraserna: Vizsla, Engelska springer spaniel, Beagle och Greater swiss mountain dog. 18 av de undersökta generna hade ingen koppling till IE hos någon av raserna. De resterande fyra generna hade ingen signifikant koppling till IE men kunde inte uteslutas hos en del av raserna. Patterson *et al* (2005) beskrev att IE hos Engelsk springer spaniel har ett polygenetiskt autosomt recessivt nedäravningsmönster.

Hos Lagotto romagnolo med focal juvenil epilepsi ses en mutation i LGI2 genen. Denna proteinkodande gen har visat sig ha en antiepileptisk effekt genom att skydda hjärnan mot anfall under utvecklingen. Denna form av IE hos Lagotto uppträder före fyra månaders ålder (Ekenstedt *et al.*, 2012).

Diagnostisering och behandling

Diagnosen IE ställs genom att utesluta andra sjukdomar med hjälp av olika tester och undersökningar (Ekenstedt & Oberbauer, 2013). Definitionen av lyckad behandling av epilepsi är om anfallsfrekvensen minskar med 50 % genom behandling med AED (Penderis, 2014). Det är sällsynt att man genom behandling blir helt fri från anfall och biverkningar (Thomas, 2010). Målet med behandling är att minska frekvensen och svårighetsgraden av anfallen (Rusbridge, 2014). Hundar med en lägre anfallsfrekvens och ett lägre totalantal av anfall svarar bättre på behandling (Heynold *et al.*, 1997).

DISKUSSION

Denna litteraturstudie syftar till att besvara frågan: Vad är idiopatisk epilepsi och vad gör en del hundar predisponerade med avseende på ras och kön? Epilepsi utgör den vanligaste kroniska neurologiska sjukdomen hos hund (Van Meervenne *et al.*, 2014), där IE utgör den mest frekventa formen (Penderis, 2014). Anfällen kan yttra sig på olika sätt beroende på vilken del av hjärnan som påverkas. Den kliniska bilden av IE är oftast generella toniska-kloniska anfall, där medvetandegraden kan variera (March, 1998).

Hos människa är könshormonernas påverkan på epileptiska anfall väl dokumenterad. Östradiol har visat öka anfallsfrekvensen och progesteron förmodas ha en hämmande effekt. I dagsläget vet man väldigt lite om könshormonernas påverkan på epilepsi hos hund (Van Meervenne *et al.*, 2014). Många studier visar att hanar oftare lider av IE än tikar (Monteiro *et al.*, 2012). Kearsley-Fleet *et al.* (2013) såg att hanar och kastrerade hundar hade en ökad risk för IE i jämförelse med tikar men flera studier har inte kunnat påvisa någon skillnad i diagnostiseringen av IE mellan hanar och tikar (Jaggy *et al.*, 1998; Heynold *et al.*, 1997; Hülsmeier *et al.*, 2010). Författaren till denna litteraturstudie har inte sett någon studie som visar att tikar oftare lider av IE än hanar, men eftersom studierna talat mot varandra är det svårt att dra några slutsatser kring IE gällande kön. En del av de studier som indikerar att hanar oftare drabbas har varit större och innefattat fler djur. Därför skulle resultatet från dessa studier kunna vara betydelsefullare och då indikera att könsintakta hanar är predisponerade. Om det skulle vara en skillnad mellan könen är det möjligt att hanliga hormon eller karakteristika påverkar uppkomsten av anfall. Det skulle då kunna vara en gen på X kromosomen som interagerar med andra gener och påverkar uttrycket av IE (Patterson *et al.*, 2005). Eftersom det är få studier gjorda på hund kan paralleller dras till forskning gjord på människa och mus. Men hormoncyklerna ser inte likadana ut hos hund vilket gör det svårt och osäkert att applicera. Det är även svårt att säga om kastrering har en positiv eller negativ effekt på IE eftersom studierna hävdar olika. Vissa menar att kastrering verkar ha en skyddande effekt medan andra påstår motsatsen.

Den genetiska kopplingen bakom IE har undersökts i många studier på olika hundraser utan att hitta exakt hur sjukdomen går i arv. Olika gener, mutationer eller komplexa interaktioner mellan olika faktorer kan vara involverade i utvecklingen av IE hos olika raser (Hülsmeier *et al.*, 2010). Många studier visar ett autosomalt recessivt nedärvningsmönster, där polygenetisk ärftlighet inte kan uteslutas. Den recessiva nedärvningen och anfällens olika fenotyper tyder på ett komplext arvsmonster. IE förekommer hos nästan alla hundraser inklusive blandraser, prevalensen skiljer sig mycket åt mellan olika raser (Ekenstedt & Oberbauer, 2013). Eftersom prevalensen är hög inom vissa raser förmodas det finnas en familjär predisponering och genetiska komponenter som styr uppkomsten av IE (Hülsmeier *et al.*, 2010).

Det faktum att studier gjorda på en ras inte kan appliceras på en annan och att varje ras måste undersökas och utredas separat (Hülsmeier *et al.*, 2010) gör det svårt och kostsamt att utreda IE. Det är svårt att dra några generella slutsatser kring genetiken bakom IE hos hund. Detta eftersom studierna visar olika resultat, vissa raser har en högre prevalens och skilda raser uppvisar IE med olika fenotyp. Enligt Kearsley-Fleet *et al.* (2013) kan den ökade prevalensen

av IE hos en del raser vara orsakad av en minskad genetisk variation som ett resultat av selektiv avel där man avlar på specifika karakteristika hos rasen.

Bristen i diagnostiseringen av IE och den ibland höga åldern vid diagnostisering gör det svårt för uppfödare att selektera emot sjukdomen i sitt avelsarbete (Rusbridge, 2014). Bättre diagnostiseringsmetoder skulle medföra större säkerhet för diagnostisering av IE, och därmed säkrare forskningsresultat och mer korrekt behandling av patienterna uppnås. Ett genetiskt test skulle kunna användas för diagnostisering, val av behandling och val av individer vid parning (Ekenstedt & Oberbauer, 2013). Det behövs mer forskning på IE hos hund. Genetiken bakom sjukdomen behöver undersökas separat hos olika raser. Studier gjorda på hund kan vara användbara att applicera i framtida forskning på IE hos människa.

Sammanfattningsvis utgör epilepsi den vanligaste kroniska neurologiska sjukdomen hos hund (Van Meervenne *et al.*, 2014), där IE utgör den mest förekommande formen (Penderis, 2014). Genom den här litteraturstudien går det inte att dra några slutsatser kring vilket kön som är mest drabbat. Det kan konstateras att vissa raser har en högre prevalens än andra. IE är en komplex sjukdom med ett förmodat autosomalt recessivt nedärvningsmönster, däremot har inte mutationer i specifika gener som styr uppkomsten av sjukdomen ännu kartlagts. Det behövs fortfarande mycket forskning på området, både gällande genetik, diagnostisering och behandling.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Arrol, L., Penderis, J., Garosi, L., Cripps, P., Gutierrez-Quintana, R. & Gonçalves, R. (2012). Aetiology and long-term outcome of juvenile epilepsy in 136 dogs. *Veterinary Record*, 170(13), pp 335–335.
- Berendt, M., Gulløv, C. H. & Fredholm, M. (2009). Focal epilepsy in the Belgian shepherd: evidence for simple Mendelian inheritance. *Journal of Small Animal Practice*, 50(12), pp 655–661.
- Creevy, K. E., Gagnepain, J. F., Platt, S. R., Edwards, G. L. & Kent, M. (2013). Comparison of concentrations of γ -aminobutyric acid and glutamate in cerebrospinal fluid of dogs with idiopathic epilepsy with and without seizure-related magnetic resonance imaging hyperintense areas in the limbic system. *American Journal of Veterinary Research*, 74(8), pp 1118–1125.
- Ekenstedt, K. J. & Oberbauer, A. M. (2013). Inherited Epilepsy in Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*, 28(2), pp 51–58.
- Ekenstedt, K. J., Patterson, E. E. & Mickelson, J. R. (2012). Canine epilepsy genetics. *Mammalian Genome*, 23(1-2), pp 28–39.
- 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(1), p 38.
- Gulløv, C. h., Toft, N. & Berendt, M. (2012). A Longitudinal Study of Survival in Belgian Shepherds with Genetic Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(5), pp 1115–1120.
- Heske, L., Nødtvedt, A., Jäderlund, K. H., Berendt, M. & Egenvall, A. (2014). A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: Incidence, mortality and survival after diagnosis. *The Veterinary Journal*, 202(3), pp 471–476.
- 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(1), pp 7–14.
- Hülsmeier, V., Zimmermann, R., Brauer, C., Sauter-Louis, C. & Fischer, A. (2010). Epilepsy in Border Collies: Clinical Manifestation, Outcome, and Mode of Inheritance. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 24(1), pp 171–178.
- Jaggy, A., Faissler, D., Gaillard, C., Srenk, P. & Graber, H. (1998). Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *Journal of Small Animal Practice*, 39(6), pp 275–280.
- Kearsley-Fleet, L., O'Neill, D. G., Volk, H. A., Church, D. B. & Brodbelt, D. C. (2013). Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Veterinary Record*, 172(13), pp 338–338.
- March, P. A. (1998). Seizures: Classification, etiologies, and pathophysiology. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*, 13(3), pp 119–131 (Seizure Disorders).
- Van Meervenne, S. A. E., Volk, H. A., Matiasek, K. & Van Ham, L. M. L. (2014). The influence of sex hormones on seizures in dogs and humans. *The Veterinary Journal*, 201(1), pp 15–20.
- Monteiro, R., Adams, V., Keys, D. & Platt, S. R. (2012). Canine idiopathic epilepsy: prevalence, risk factors and outcome associated with cluster seizures and status epilepticus. *Journal of Small Animal Practice*, 53(9), pp 526–530.
- Muñana, K. r., Nettifee-Osborne, J. a., Bergman, R. I. & Mealey, K. I. (2012). Association between ABCB1 Genotype and Seizure Outcome in Collies with Epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 26(6), pp 1358–1364.
- 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(1), p 35.
- 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(1), pp 54–58.
- Penderis, J. (2014). Pathophysiology of epileptic seizures. *In Practice*, 36(Suppl 1), pp 3–9.
- Rusbridge, C. (2014). Canine idiopathic epilepsy. *In Practice*, 36(Suppl 1), pp 17–23.
- Thomas, W. B. (2010). Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 40(1), pp 161–179 (Diseases of the Brain).
- Øystein V. Sjaastad (2010). *Physiology of domestic animals*. 2. ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press. ISBN 9788291743073.