

Lezing Paul Mandigers, Veterinair specialist neuroloog

Opgetekend door Lucia Bakker

Epilepsie

1. Wat is epilepsie?
2. Oorzaken
3. Genetica
4. Epilepsie in Vizsla's
5. Mogelijke benaderingen
 1. Risico-analysis
 2. Gebruik van genoom selectie

1) Wat is epilepsie?

Een epileptische aanval is gewoonlijk een kortdurende epileptische activiteit van zenuwcellen die zich uit in convulsies (onwillekeurige, krampachtige spiersamentrekkingen).

Hierbij kan een deel van het lichaam betrokken zijn of het gehele lichaam.

De activiteit van zenuwen wordt gereguleerd doordat er een balans is in de remmende en activerende zenuwprikkels. Bij epilepsie zijn er teveel activerende òf te weinig remmende zenuwprikkels.

Valium/diazepam wat gebruikt wordt om een te langdurende epileptische aanval te onderdrukken, werkt op het zenuwstelsel op de remmende receptoren van de zenuwcel.

* Epilepsie kan worden ingedeeld op grond van

- Hoe het er uit ziet
- De oorzaak.
- We noemen het epilepsie als het vaker voorkomt en niet uitgelokt is.

* Epilepsie wordt vastgesteld door de

- geschiedenis van de aanvallen,
- de beschrijvingen van de eigenaar,
- eventuele video van de eigenaar en
- enkele diagnostische onderzoeken door de dierenarts.

* Als we kijken hoe epilepsie er uit ziet, is dat afhankelijk van wat er in de hersenen gebeurt en waar.

- De algemeen gegeneraliseerde vorm van epilepsie, waarbij een dier omvalt en krampen krijgt, kwijlt, urine laat lopen en dan langzaam aan weer bij komt, is het meest bekend. Deze noemen we een tonisch-clonische aanval. Bij deze aanvallen is er letterlijk een volledige ontlading in het gehele brein.
- Bij focale epilepsie doet maar een deel van het lichaam mee, bijvoorbeeld samentrekkingen in het gezicht, zoals de lip, schokkende bewegingen van het hoofd of trillende schokken.
 - Het dier kan buiten bewustzijn zijn, maar dat hoeft niet.
 - Kan gedragsverandering optreden, zoals angstig, onrustig of schrikreacties
 - Er kan sprake zijn van verwijde pupillen, speekselen en braken

2) Oorzaken van epilepsie

* Valse epilepsie,

a) de oorzaak ligt buiten de hersenen

Hieronder vallen onder andere verstoringen van de mineralen in het bloed, leverafwijkingen, nierafwijkingen, glucose tekort en dergelijke.

* Echte epilepsie door

b) afwijking (structureel) in de hersenen.

c) idiopathische epilepsie, dit betekend letterlijk 'van onbekende oorzaak'

d) genetische epilepsie

Idiopathische en genetische epilepsie vloeien in elkaar over...

3) Genetica

We spreken van genetische epilepsie als het voldoet aan de volgende criteria

- Het is rasgebonden
- Het focaal tot gegeneraliseerd.
- Het begint op een leeftijd tussen de 6 maanden en 5/6 jaar
- Er is geen relatie met activiteit of voedsel
- Tussen de aanvallen in is de hond normaal
- Het algemeen en neurologisch onderzoek geeft geen afwijkingen
- Er is geen sprake van een progressieve afwijking in het dier

4) Epilepsie bij de Vizsla

We spreken van erfelijke epilepsie als het :

- Rasspecifiek is

- Dezelfde leeftijd, bij de Vizsla (Amerikaans onderzoek) tussen de 6 maanden en 5,25 jaar met een gemiddelde van 3 jaar.
- Hetzelfde klinische beeld. Bij de Vizsla start het vaak met focale epilepsie, waarbij een deel overgaat in gegeneraliseerde epilepsie. Dit kan bestaan uit poottremoren, staren, pupil verwijding, speekselen, kopschudden en dergelijke
- Familiair voorkomen
- Bij inteelt komt het vaker voor
- Een genetisch defect. Dit is bij de Vizsla (nog) niet gevonden.

Bij de meeste rassen lijkt de vererving enkelvoudig autosomaal (niet geslachtsgebonden) recessieve. De vererving is bijna altijd veel complexer. Het is bij uitstek een samenspel van meerdere genen, mutaties en diverse externe invloeden. Dit noemt men ook een multifactoriële vererving.

Na de 2^e wereldoorlog was er nog maar een kleine populatie van de Hongaarse Vizsla (en andere rassen) over. Kleine genetisch recessieve defecten, welke nog niet zichtbaar waren, konden zo verspreid worden door enkele fokdieren, waaronder epilepsie.

Genetische studies zijn erg moeilijk bij epilepsie. Er kunnen veel verschillende genen mee doen. Niet alle dieren met epilepsie doen mee in het onderzoek en/of we onderzoeken dieren die geen genetische epilepsie (blijken te) hebben.

Uitleg van vererving bij recessieve autosomale epilepsie

A = dominant vrij gen

a = recessief epileptisch gen

| | | | |
|---------------|----|----|-----------------------------------------------------------------------------|
| Ouders | A | A | Ouder vrij |
| A | AA | AA | |
| A | AA | AA | |
| Ouder vrij | | | Nakomelingen 100% vrij (We zien geen nakomelingen met epilepsie!) |

| | | | |
|---------------|----|----|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ouders | A | a | Ouder drager |
| A | AA | Aa | |
| A | AA | Aa | |
| Ouder vrij | | | Nakomelingen 50% vrij en 50% drager (We zien geen nakomelingen met epilepsie!) |

| | | | |
|---------------|----|----|-------------------------------------------------------------------------------|
| Ouders | a | a | Ouder lijder |
| A | Aa | Aa | |
| A | Aa | Aa | |
| Ouder vrij | | | Nakomelingen 100% drager (We zien geen nakomelingen met epilepsie!) |

| | | | |
|---------------|----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Ouders | A | a | Ouder drager |
| A | AA | Aa | |
| a | aA | aa | |
| Ouder drager | | | Nakomelingen 25% vrij, 50% drager, 25% lijder (We zien nu 25% epilepsie!) |

| | | | |
|---------------|----|----|----------------------------------------------------------------------------|
| Ouders | a | a | Ouder lijder |
| A | Aa | Aa | |
| a | aa | aa | |
| Ouder drager | | | Nakomelingen 50% drager en 50% lijder (We zien nu 50% epilepsie) |

| | | | |
|---------------|----|----|----------------------------------------------------------------|
| Ouders | a | a | Ouder lijder |
| a | aa | aa | |
| a | aa | aa | |
| Ouder lijder | | | Nakomelingen 100% lijder (We zien nu 100% epilepsie) |

We kunnen op deze manier zien dat zelfs al wordt er gefokt met een lijder, er niet altijd ook lijders in een nest zitten. Wel is zo te zien, hoeveel dragers er geboren worden en waarom er generatie(s) later epilepsie naar voren komt.

Voor het langhaargen geldt hetzelfde. Dit verklaart waarom er “opeens” langhaar in een nest kan zitten. Op het langhaargen kan nu getest worden en zo kunnen langharen voorkomen worden.

5) Mogelijke foktechnische benaderingen

Als er geen DNA test is en er is sprake van recessieve vererving...

Dragers x dragers geeft lijders aan epilepsie..

- We doen niets
 - Er gebeurt niets, het percentage lijders blijft gelijk
- We sluiten alleen lijders uit van de fokkerij
 - Er gebeurt niets, het percentage lijders blijft gelijk
- We sluiten lijders en de ouders uit
 - Er gebeurt niets, het percentage lijders blijft gelijk
- We sluiten lijders, ouders en volle broers en zusters uit
 - We krijgen een langzame daling van het percentage lijders met het laagste percentage lijders na 38 generaties. We komen niet uit op 0% lijders.
- We sluiten ook halfbroers en -zusters uit
 - We krijgen een snelle daling van het percentage lijders, met het laagste percentage lijders (tot 0%) na 9 generaties.
- Ingeschatte risico-beoordeling

- De keuze voor wat je uitsluit is afhankelijk van de hoeveelheid fokmateriaal wat er overblijft.
- Ook speelt bij deze keuze mee, welke andere aandoeningen in het ras van belang zijn.
- Probeer na te gaan hoe groot de kans is dat beoogde ouderdieren drager zouden kunnen zijn van epilepsie en van daaruit een risico-inschatting maken van deze beoogde combinatie.

Algemene fokadviezen kunnen en zullen per ras verschillen

- Ouderdieren die een lijder hebben gegeven nooit meer combineren. Is het bewezen primair of is er de verdenking op primair en het gaat om een risicoras dan is het beter de beide ouderdieren nooit meer te gebruiken. Immers ze zijn beide drager of verdacht
- Betreft het geen risicoras en is het niet 100% zeker: dan de ouderdieren niet meer combineren. Maar geeft een ouderdier in een andere combinatie weer een lijder, dan niet meer gebruiken.
- Volle zusters en broers van een lijder kunnen dus drager zijn. Als de populatie voldoende groot is dan is het advies ze niet meer te gebruiken. Als de populatie niet voldoende groot is dan is het advies zo'n dier uitsluitend te gebruiken na een risicoschatting waarbij je streeft naar een zo laag mogelijk risico. Is dat risico niet laag genoeg te krijgen dan is het advies de hond niet te gebruiken. Als de populatie dan in de problemen komt ivm de genetische variatie dan is het advies serieus na te gaan denken over outcross. Wil je dat niet, dan stoppen met dat ras?
- Als het gaat om verwante dieren in de tweede lijn (halfbroers en halfzussen zou je ook zo kunnen zien) is het advies sowieso een risicoschatting toe te passen. Een risicoschatting betekent dat je een kansberekening maakt met als uitkomst de kans dat een nakomeling epilepsie gaat krijgen.

Op het moment staat in ons VFR

- Ouderdieren die lijden aan epilepsie worden uitgesloten van de fokkerij
- Nakomelingen van lijders worden uitgesloten
- Nestgenoten van lijders worden uitgesloten
- Ouderdieren van nakomelingen met epilepsie worden uitgesloten

Dat houdt in dat van honden met epilepsie, de ouders, de nestgenoten en de nakomelingen worden uitgesloten.

Vrije vertaling van de lezing van Paul Mandigers door Lucia Bakker