

Epilepsi – en arvelig sygdom hos Belgisk hyrdehund.

[Christina Hedal Gulløv¹, Merete Fredholm² og Mette Berendt³]

¹Dyrlæge, ph.d. stud., Institut for Mindre Husdyrs Sygdomme, Det Biovidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, Danmark.

²Dyrlæge, ph.d., dr.med.vet., professor, Institut for Basal Husdyr- og Veterinærvidenskab, Det Biovidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, Danmark.

³Dyrlæge, ph.d., lektor, Institut for Mindre Husdyrs Sygdomme, Det Biovidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, Danmark.

Sammendrag

Epilepsi er en arvelig sygdom hos Tervueren og Groenendael – to varianter af den Belgiske hyrdehund. Typemæssigt er der tale om en epilepsi med fokale anfald med og uden sekundær generalisering, som debuterer ved en gennemsnitsalder på 3,3 år. Mange af hundene debuterer dog først, efter de er fyldt 4 år. Derfor vil en del af dem være indgået i avl inden de viser sygdomstegn, og dermed føres den ansvarlige genetiske årsag videre til de næste generationer. Genealogiske studier har vist, at sygdommen nedarves via et enkelt ikke-kønsbundet gen. Denne artikel beskriver resultaterne fra det danske forskningsprojekt vedrørende epilepsi hos Belgisk hyrdehund, foretaget ved Det Biovidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet.

Indledning

Den Belgiske hyrdehund hører under gruppen af Kvæg og hyrdehunde (gruppe 1) under FCI. Stambogsføring af racen påbegyndtes i 1891 i Belgien og, med flere modifikationer undervejs, består racen i dag af fire varianter opdelt efter pelstype og farve: Groenendael, Tervueren, Malinois og Laekenois. Parring mellem varianterne var førhen tilladt og foregår stadig i flere lande, dog ikke i Danmark. De fire varianter er således nært beslægtede, og det er derfor muligt at få, for eksempel, Tervueren hvalpe i et Groenendael kuld.

I 1968 kom den første Groenendael tæve til Danmark, i 1969 blev det første kuld hvalpe født, og hunde fra denne avlslinje producerede i løbet af de næste 10 år hen ved 500 hvalpe. I de tidlige 1980'ere var mere end 95 % af den danske bestand af Groenendael således afkom efter denne linje. Fra midten af firserne og op til i dag, er der importeret mange hunde fra lande såsom Belgien, Frankrig, Tyskland og Holland. I de helt tidlige danske avlsregistre for Belgiske hyrdehunde kan man finde Groenendael med anmærkning om epilepsi dateret 1976. Det første danske Tervueren kuld blev født i 1978 i Jylland.

Allerede i 1968 fremsatte forskere formodning om, at epilepsi var arveligt hos Tervueren. I USA har man udregnet arveligheden af sygdommen til 0,77, hvor 0 er lig ingen arvelighed og 1 er lig fuldstændig arvelighed. Her har man foreslået en arvegang, hvor flere gener er involverede og med et vigende gen med stor indflydelse.

I 2002 observeredes en høj frekvens af epilepsitilfælde i en dansk familie af Belgiske hyrdehunde bestående af Groenendael og Tervueren. Dette førte i 2004 til oprettelsen af et forskningsprojekt vedrørende epilepsi hos denne race. I 2005 gennemførtes en spørgeskemaundersøgelse vedrørende epilepsi, som omfattede alle Tervueren og Groenendael født og registreret i Dansk Kennel Klub (DKK) i perioden 1995-2004. Idet undersøgelsen bekræftede mistanken om ophobning af epilepsitilfælde, arbejdede gruppen videre med en egentlig udredning af de syge hunde.

Projektet vedrørende epilepsi hos Belgisk hyrdehund forløb i to faser:

1. Undersøgelse af forekomsten af epilepsi hos Groenendael og Tervueren samt beskrivelse af sygdommen hos racen.
2. Undersøgelse af en familie af Groenendael og Tervueren, hvori der forekommer en høj frekvens af tilfælde af epilepsi, med beskrivelse af sygdommen samt påvisning af mulig arvegang.

Formålet med de to projekter, som beskrives i denne artikel, var således at karakterisere epilepsi hos Belgiske hyrdehunde, varianter Groenendael og Tervueren, samt at definere en mulig arvegang for sygdommen hos dem.

Facts om epilepsi

Et epileptisk anfald er resultatet af abnorm elektrisk aktivitet i hjernen, som kan forårsages af forskellige defekter i nervecellerne og deres indbyrdes kommunikation. Gener og deres mutationer kan påvirke disse processer på forskellige niveauer og dermed resultere i en bestemt type af anfald.

Epilepsi er karakteriseret ved anfald, som optræder og stopper pludseligt, med anfaldssymptomer som er identiske fra gang til gang hos den enkelte hund. Et typisk anfald varer fra få sekunder til 3 minutter.

Epileptiske anfald opdeles i tre typer ud fra hjernens funktionsforstyrrelse. Ved primært generaliserede anfald ses påvirkning i hele hjernen, hvorved krampeanfaldet opstår pludseligt i hele kroppen og med bevidsthedstab uden forudgående symptomer. Fokale anfald udvikles i et mindre område af hjernen og anfaldssymptomerne afspejler derfor funktionsmæssigt det område, som er omfattet af abnorm elektrisk aktivitet. Det fokale anfald kan udvikle sig til et fokalt anfald med sekundær generalisering, hvilket vil sige, at anfaldet starter lokalt i hjernen for derefter hurtigt at brede sig fra det lokale hjerneområde til at omfatte hele hjernen. Symptombilledet vil her udvikle sig fra at være lokaliseret til at gå over i det regulære krampeanfald og tab af bevidsthed.

Den klassiske betegnelse idiopatisk epilepsi beskriver tilfælde med en sandsynlig arvelig prædisponering og hvor der ikke kan påvises en underliggende årsag til anfaldene. I de senere år er der hos flere hunderacer påvist arvelige former for idiopatisk epilepsi, som derfor rettelig nu bør betegnes genetisk betinget epilepsi. Her kan nævnes racer som Irsk Ulvehund, Lagotto Romagnolo, Mellempuddel, Keeshond, Vizsla, Engelsk springer spaniel og Belgisk hyrdehund. Undersøgelser af en mulig arvegang for epilepsi for hver af disse racer har hidtil overvejende ført til antagelse af enten nedarvning af flere forskellige gener

eller vigende ikke kønsbundet nedarvning, hvor dyret skal have to ens kopier af det samme gen for at udvikle sygdommen.

Den danske epilepsiundersøgelse af Groenendael og Tervueren

Studiefase 1: Spørgeskemaundersøgelse

Ejere af alle hunde, som var registreret i Dansk Kennel Klub (DKK) i perioden mellem 1995 – 2004 (i alt 1248 hunde), blev i 2005 tilsendt et spørgeskema vedrørende epilepsi. Alle epilepsi positive besvarelser blev efterfølgende forsøgt bekræftet ved et personligt telefoninterview. Ejerne blev spurgt om hundens alder ved anfaldsdebut, anfaldsfrekvens, anfaldsvarighed, en detaljeret beskrivelse af anfaldene, opførsel efter anfald samt hvorvidt diagnosen "epilepsi" var stillet af en dyrlæge.

Diagnosen epilepsi blev stillet for den enkelte hund ud fra den detaljerede information, som blev indsamlet via telefoninterviewet. Dette omfattede information om anfaldshistorie, anfaldssymptomer og udvikling, varighed og karakteristika for sygdommen, på samme måde som man benytter det hos mennesker. I dette indgik også det kriterium, at hunden skulle have haft mindst to anfald for at kunne diagnosticeres som epileptisk.

Indledningsvist identificerede spørgeskemaundersøgelsen 64 hunde med mulige symptomer på epilepsi. Efter undersøgelse af de 64 besvarelser blev 49 hunde bekræftet som epilepsi positive mens 15 hunde blev vurderet til ikke at have epilepsi. For 71 % af de 49 hunde var diagnosen epilepsi også tidligere blevet stillet af egen dyrlæge.

Forekomsten af epilepsi hos Groenendael og Tervueren blev anslået til 9,4 % med en gennemsnitsalder ved første anfald på 3,3 år (0,5 – 8 år).

Femogtyve procent af de syge hunde havde fokale anfald, 53 % havde fokale anfald med sekundær generalisering og 18 % havde primært generaliserede anfald. Fire procent kunne ikke klassificeres.

De hyppigst rapporterede fokale anfaldssymptomer var ataksi, kravlen, svajen, adfærd fortolket af ejer som svær angst, savlen, usædvanlig øget opmærksomhedssøgen og desorientering.

Hos 16 % af de hunde, som havde anfald, var sygdommen så alvorlig at hunden blev aflivet. Intakte hunde havde en højere risiko for at blive aflivet på grund af epilepsien sammenlignet med de hunde, som var neutraliserede.

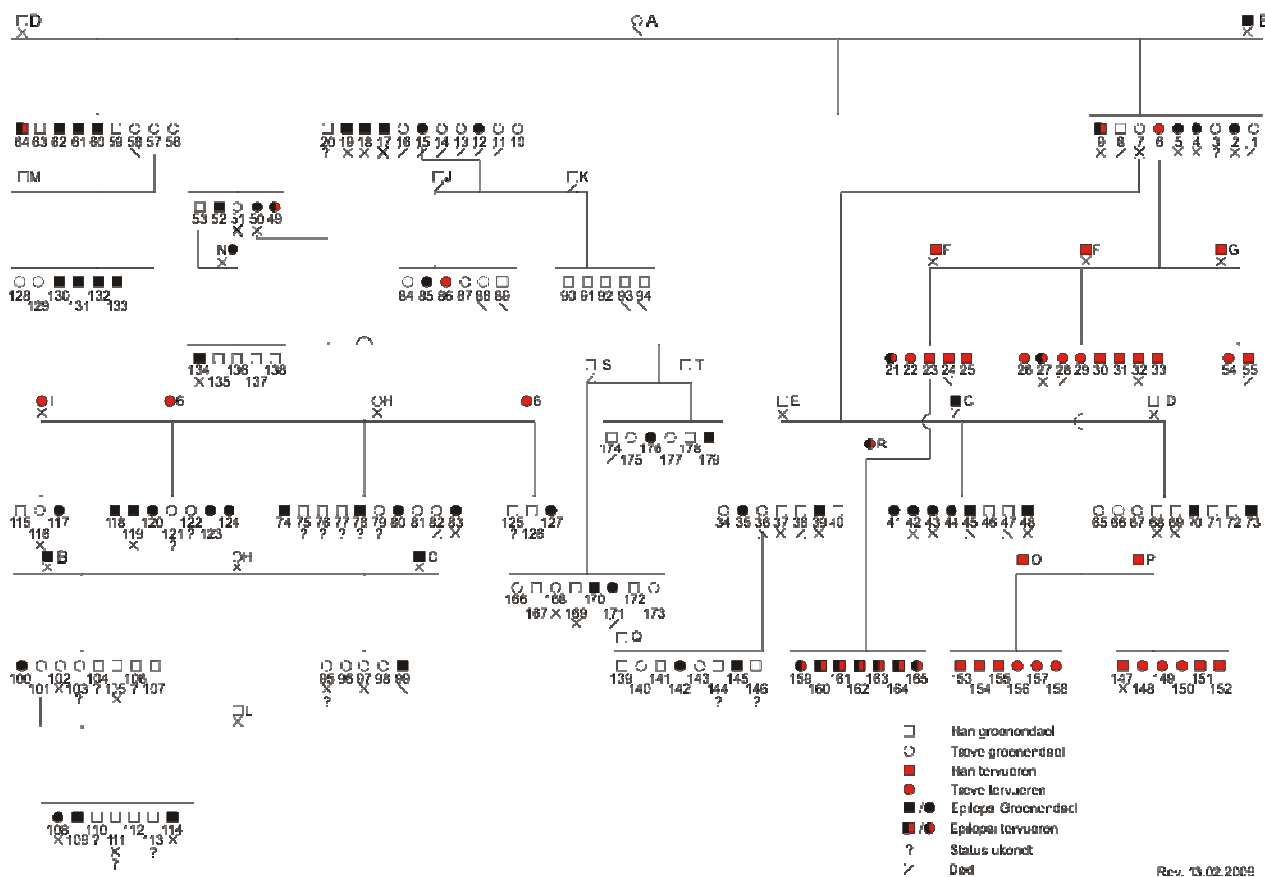
Hos 22 % af hundene rapporterede ejeren, at frygt/hyperaktivitet/stress kunne medvirke til at udløse et epileptisk anfald. Disse hunde havde dog også anfald i hvilesituationer.

Studiefase 2: Familieundersøgelse

En større dansk familie af Belgiske hyrdehunde af varianterne Groenendael og Tervueren blev undersøgt. Familien bestod af 27 kuld med forældre og i alt 199 hunde, som var født

mellem maj 1988 og januar 2005. Der var 152 Groenendael og 47 Tervueren fordelt på 4 generationer, som det kan ses på stamtræet i figur 1.

FIGUR 1: Familie af Belgiske Hyrdehunde – i alt 199 hunde.



Familien blev identificeret gennem danske opdrættere og via den spørgeskemaundersøgelse, som blev gennemført i 2005, idet der var mistanke om en høj frekvens af tilfælde af epilepsi blandt familiens medlemmer. Samtlige hunde kunne identificeres entydigt.

Alle ejere af de ovenfor nævnte hunde blev kontaktet telefonisk og interviewet ved hjælp af et screenings spørgeskema vedrørende tegn på epileptiske anfald.. De hunde, som fik den umiddelbare diagnose epilepsi og var i live, blev inviteret til en udvidet klinisk undersøgelse ved Hospital for Mindre Husdyr, KU.

Den endelige diagnosticering af epilepsi blev foretaget på samme måde som i delstudie 1 og efter samme princip, som benyttes hos mennesker.

Undersøgelse af arvegangen inkluderede kun de kuld, hvori hundene var over 5 år gamle med undtagelse af et enkelt kuld, hvori alle 7 hunde var syge, allerede da de var 4 år gamle. Derudover blev kuld, hvori der var flere hunde med ukendt status udeladt i undersøgelsen.

Ved undersøgelsen blev de enkelte familiemedlemmers epilepsistatus klarlagt, og en opgørelse over disse kan ses i tabel 1. Idet 66 hunde blev identificeret som epilepsi positive, kunne forekomsten af epilepsi i familien beregnes til 33 % (66/199). En optegnelse af de enkelte hundes status kan ses på stamtræet i figur 1.

TABEL 1: Opgørelse over familiemedlemmernes epilepsistatus. Tallet i parentes er antallet i procent af samlet antal af den enkelte variant Groenendael/Tervueren.

	Køn	Epilepsi -	Epilepsi +	Ukendt	Total
Groenendael	Han	45 (29,6 %)	28 (18,4 %)	12 (7,9 %)	85 (55,9 %)
	Tæve	35 (23 %)	25 (16,4 %)	7 (4,6 %)	67 (44,1 %)
Tervueren	Han	19 (40,4 %)	6 (12,8 %)	0	25 (53,2 %)
	Tæve	15 (31,9 %)	7 (14,9 %)	0	22 (46,8 %)
Total		114	66	19	199

Femoghalvtreds hunde havde fokale anfald med eller uden sekundær generalisering og 4 hunde havde primært generaliserede anfald. Hos 7 hunde kunne anfaldstypen ikke bestemmes, idet de oplysninger, ejeren havde afgivet, ikke belyste tilstrækkeligt, hvorvidt et generaliseret anfald kunne have været forudgået af fokale anfaldssymptomer.

Alder ved anfaldsdebut var ½-8 år. Gennemsnitsanfaldet varede typisk mellem ½-2½ minut. Alle hunde fremstod mentalt og fysisk normale mellem anfaldene, og der var ingen tegn på andre sygdomme hos dem, som kunne forveksles med epilepsi.

28 hunde deltog i de kliniske undersøgelser, og alle fremstod normale ved de forskellige tests.

I alt 13 kuld blev medtaget i undersøgelsen omkring arvegangen. Der var 86 afkom, hvoraf 38 var syge og 48 raske. Fordelingen er i overensstemmelse med en simpel ikke kønsbundet mendelsk nedarvning. Molekylærgenetiske undersøgelser tyder ligeledes på, at der kun er et gen involveret i sygdommen (LUPA, se nedenfor).

Konklusion

Delstudie 1 og 2 viser at epilepsi hos Groenendael og Tervueren optræder med høj frekvens og typemæssigt er en nedarvet fokal epilepsi. Sygdommen nedarves som en simpel autosomal mendelsk egenskab.

Med en gennemsnitlig anfaldsdebut på 3,3 år og med en del hunde, som først debuterer senere og helt op til 8 års alderen, er epilepsi hos Belgisk hyrdehund en sygdom, som i mange tilfælde ikke vil vise sig hos den enkelte hund, før denne er indgået i avl. Derfor spredes sygdommen videre til de næste generationer, uden at den enkelte opdrætter har

mulighed for at udelukke de syge individer fra avl. Dette aspekt ved sygdommen vanskeliggør en systematisk udelukkelse af hunde fra avl udelukkende på grundlag af kliniske symptomer. En gentest er derfor et nødvendigt fremtidigt mål for at kunne avle væk fra sygdommen i racen.

Perspektivering

Idet de to studier gør rede for den kliniske og genetiske beskrivelse af epilepsi hos Groenendael og Tervueren er startpunktet for den videre identifikation af selve genet til stede. Der arbejdes nu videre med næste fase af projektet (studiefase 3), som blandt andet netop går ud på at identificere den egentlige genetiske defekt, som forårsager epilepsien. Dette foregår i et større EU samarbejde (LUPA), som omhandler epilepsi hos hund og menneske. I fremtiden kan den genetiske baggrund for den arvelige form for epilepsi hos Groenendael og Tervueren forhåbentligt påvises, hvilket kunne medføre udviklingen af en genetisk test for sygdommen hos racen. En gentest, foretaget på en simpel blodprøve, vil være et godt redskab til påvisning af den genetiske defekt, og dermed vil avlen af hundene kunne tilrettelægges således, at forekomsten af sygdommen kan reduceres i fremtiden.

Forskningsprojektet "Genetisk betinget epilepsi hos hund" forventes foreløbig at være aktivt indtil 2011 og kan kontaktes via daglig leder ph.d. studerende Christina Hedal Gulløv, chhg@life.ku.dk.

Anerkendelser

En stor tak skal lyde til Dansk Kennel Klub for støtte til projektet både økonomisk og i forhold til indsamling af data. Ydermere skal alle de dyrlæger, som bidrager aktivt til projektet med udtagelse af blodprøver samt henvisning af potentielle projektpatienter, have stor tak for hjælpen. Dette gælder også Specialklubben for Belgiske Hyrdehunde og de mange ejere og opdrættere, som har støttet projektet med informationer, blodprøver og ved at lade os undersøge de syge hunde.

Referenceliste

1. Berendt M, Gulløv CH, Christensen SLK, Gudmundsdottir H, Gredal H, Fredholm M, Alban L. Prevalence and characteristics of epilepsy in the belgian shepherd variants groenendael and tervueren born in denmark 1995–2004. *Acta Veterinaria Scandinavica* 2008; 50:51
2. Berendt M, Gulløv CH, Fredholm M. Focal epilepsy in the belgian shepherd: Evidence for autosomal inheritance, *J Small Anim Pract* 2009, 50:655-661.