

Idiopaattinen epilepsia
belgianpaimenkoirilla
- tyypillinen kohtaokuva ja perinnöllisyys
rotumuunnoksittain

Eläinlääketieteen lisensiaatin tutkielma

Bilgin Ismail

Helsingin yliopisto
Eläinlääketieteellinen
tiedekunta
Kliinisen hevos- ja
pieneläinlääketieteen osasto
Pieneläinten sairaudet,
neurologia
Hannes Lohi
Tarja Pääkkönen
2013



Tiedekunta - Fakultet – Faculty Eläinlääketieteellinen tiedekunta		Osasto - Avdelning – Department Kliinisen hevos- ja pieneläinlääketieteen osasto	
Tekijä - Författare – Author Bilgin Ismail			
Työn nimi - Arbetets titel – Title Idiopaattinen epilepsia belgianpaimenkoirilla – perinnöllisyys ja tyyppinen kohtauskuva rotumuunnoksittain			
Oppiaine - Läroämne – Subject Neurologia			
Työn laji - Arbetets art – Level Lisensiaatin tutkielma		Aika - Datum – Month and year 05/2013	Sivumäärä - Sidoantal – Number of pages 55
Tiivistelmä - Referat – Abstract <p>Epilepsia on koiran yleisin neurologinen sairaus ja belgianpaimenkoirarodulla uskotaan olevan selvästi korkeampi riski sairastua epilepsiaan kuin koirapopulaatiossa yleisesti. On todettu, että epilepsia lisää koirilla ennenaikaisen kuoleman riskiä. Koirien terveyden parantamisen lisäksi epilepsian tutkimus koirilla auttaa ihmisten epilepsian tutkimusta.</p> <p>Useimpien koirien perinnöllisten epilepsioiden epäillään periytyvän joko resessiivisesti tai polygeenisesti. Epilepsian kohtauskuva vaihtelee rotukohtaisesti, mutta mahdollisesti myös rodun sisällä. Koirien epilepsia-kohtaukset luokitellaan paikallisiin kohtauksiin, paikallisalkuisiin sekundäärisiin yleistyneisiin kohtauksiin ja primaarisesti yleistyneisiin kohtauksiin.</p> <p>Tässä tutkimuksessa tutkittiin belgianpaimenkoiran epilepsian kliinistä kuvaa ja periytymismallia, jotta voidaan arvioida onko taustalla yksi vai useita epilepsiaa aiheuttavia geenimutaatioita. Tutkimuksessa analysoitiin 79 epilepsiaa sairastavan belgianpaimenkoiran kyselylomake ja laadittiin tutkimukseen valituista koirista sukupuut periytymismallin selvittämiseksi. Tutkimuksessa tarkasteltiin myös sitä, onko belgianpaimenkoiran rotumuunnosten välillä eroja kliinisessä kuvassa ja prevalenssissa. Oletuksena oli, että tervueren- ja groenendael-rotumuunnoksilla on korkeampi epilepsian prevalenssi aiempien tutkimusten perusteella.</p> <p>Tutkimuksessa mukana olevien koirien kohtauksista 47 % luokiteltiin paikallisalkuiseksi sekundäärisesti yleistyneeksi kohtaukseksi, 47 % primaarisesti yleistyneeksi kohtaukseksi ja 6 % paikalliseksi kohtaukseksi. Tervueren-rotumuunnoksella esiintyi enemmän primaarisesti paikallisia kohtauksia kuin groenendael-rotumuunnoksella. Tervueren-rotumuunnoksen kohtaustiheys oli korkeampi kuin groenendael-rotumuunnoksella. Belgianpaimenkoirien epilepsian periytymismallin arvioitiin olevan laadittujen sukupuiden perusteella monitekijäinen. Belgianpaimenkoirien tarkan periytymismallin selvittäminen vaatisi jatkotutkimuksia.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Idiopaattinen epilepsia, belgianpaimenkoira, kohtauskuva, perinnöllisyysmalli			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Viikin kampuskirjasto			
Työn johtaja (tiedekunnan professori tai dosentti) ja ohjaaja(t) – Instruktor och ledare – Director and Supervisor(s) Hannes Lohi ja Tarja Pääkkönen			

SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO	4
2	KIRJALLISUUSKATSAUS.....	6
2.1	Epilepsia yleisesti	6
2.2	Epilepsian etiologia	6
2.3	Idiopaattinen epilepsia.....	7
2.4	Epilepsia-kohtauksen kulku.....	9
2.5	Epilepsia-kohtauksien luokittelu	9
2.5.1	Yleistyneet kohtaukset.....	11
2.5.2	Paikalliset kohtaukset	12
2.5.3	Muut kohtaukset.....	13
2.6	Epilepsian diagnostiikka	14
2.7	Epilepsian hoito.....	17
2.8	Epilepsia ja genetiikka	20
2.8.1	Perinnöllisyys.....	21
2.8.2	Epilepsian kliininen kuva eri roduilla.....	23
2.9	Epilepsia belgianpaimenkoirilla.....	25
2.9.1	Kohtauskuva.....	26
2.9.2	Perinnöllisyys.....	26
3	AINEISTO JA MENETELMÄT	28
4	TULOKSET	31
4.1	Belgianpaimenkoirat kaikki yhteensä	31
4.2	Tervueren-rotumuunnos.....	33
4.3	Groenendael-rotumuunnos	38
4.4	Malinois-rotumuunnos	43

5	POHDINTA	45
6	KIRJALLISUUSLUETTELO	50
6.1	Artikkelit.....	50
6.2	Kirjat	55
6.3	Muut.....	55

TAULUKKOLUETTELO

Taulukko 1. Kohtausten luokittelu	13
Taulukko 2. Epilepsiamuotojen diagnosointi	17
Taulukko 3. Tulosten vertailu rotumuunnoksittain	49

KUVALUETTELO

Kuva 1. Sukupuu Tervueren-rotumuunnoksista	36
Kuva 2. Osa tervueren-rotumuunnoksen sukupuusta	37
Kuva 3. Sukupuu groenendael-rotumuunnoksista.....	41
Kuva 4. Osa groenendael-rotumuunnoksen sukupuusta.....	42

1 JOHDANTO

Epilepsia on yleisin koiran neurologinen sairaus (Chandler 2005). Yleisyys vaihtelee roduittain ja on koko koirapopulaatiossa noin 1 % (Knowles 1998). On todettu, että diagnosoitu epilepsia lisää koirilla ennenaikaisen kuoleman riskiä, joten epilepsian tutkimus koirilla on tärkeää (Berendt ym. 2007). Lisäksi koirien kasvattajat ovat nimenneet epilepsian yhdeksi suurimmista huolenaiheistaan koirien perinnöllisistä sairauksista (Seppälä ym. 2012).

Koirien epilepsian tutkimusta voidaan perustella myös sen ihmisten epilepsian tutkimukselle tuoman hyödyn mukaan. Koiran perimä on saatu kartoitettua, mikä auttaa koirien perinnöllisiä sairauksia aiheuttavien geenivirheiden paikannusta (Lindblad-Toh ym. 2005). Näin koirarotujen geneettistä homogeenisyyttä voidaan hyödyntää ihmistenkin epilepsiaa aiheuttavien geenivirheiden tunnistamisessa. Spontaanisti ilmenevät koirien epilepsia-kohtaukset muistuttavat kliinisesti ihmisten epilepsia-kohtauksia ja tarjoavat näin hyvän pohjan ymmärtää myös ihmisten kohtaussairauksien genetiikkaa ja etiologiaa (Seppälä ym. 2012).

Belgianpaimenkoiralla uskotaan olevan selvästi isompi riski sairastua epilepsiaan kuin koirapopulaatiossa yleisesti (Berendt ym 2008). On todettu, että Amerikassa belgianpaimenkoiran tervueren-rotumuunnoksen prevalenssi idiopaattiselle epilepsialle on jopa 17 prosenttia (Oberbauer ym. 2010). Myös Tanskassa on raportoitu selvästi korkeammasta epilepsian esiintymisestä belgianpaimenkoirilla (Berendt ym. 2008).

Berendtin ym. (2009) tutkimuksen mukaan belgianpaimenkoirien epilepsia on perinnöllistä paikallista epilepsiaa, jossa ilmenee paikallisia kohtauksia joko sekundäärisen yleistymisen kera tai ilman. Belgianpaimenkoirien idiopaattisen epilepsian periytymismallin oletetaan olevan polygeeninen, jossa resessiivisellä geenillä on päävaikutus (Oberbauer ym. 2010). Epilepsiaa ilmentävän lokuksen identifiointi auttaisi vähentämään belgianpaimenkoirien idiopaattisen epilepsian prevalenssia (Oberbauer ym. 2010).

Seppälä ym. (2012) julkaisivat viime vuonna tutkimuksen belgianpaimenkoirien epilepsian kliinisestä ja geneettisestä taustasta. Tämä lisensiaatintutkimus on osa kyseistä tutkimusta ja osa tutkimuksien koirista on samoja.

Tässä tutkimuksessa käsitellään tarkemmin belgianpaimenkoirien epilepsian kliinistä kuvaa ja käsitellään tutkimuksessa mukana olevat belgianpaimenkoiran rotumuunnokset erikseen. Kohtauskuvan ja rodulle ominaisen taudinkuvan selvittäminen on tärkeää, jotta voidaan arvioida, onko taustalla yksi geenivirhe vai monia epilepsiamuotoja.

Tutkimuksen tavoitteena on määrittellä belgianpaimenkoiran epilepsian kliininen kuva ja selvittää, mitkä ovat rodulle ominaisia kliinisiä piirteitä ja onko rotumuunnosten välillä eroja. Tavoitteena on myös laatia tutkimuksessa mukana olevien koirien sukupuut ja kuvailla sukupuiden avulla belgianpaimenkoiran perinnöllisyysmalli. Tutkimukseen on rajattu mukaan vain potilaat, jotka ovat vastanneet kyselytutkimukseen ja joilla vaikuttaa olevan aito epilepsia.

2 KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Epilepsia yleisesti

Epilepsia on ryhmä heterogeenisiä tiloja, joissa esiintyy kroonisia, toistuvia kohtauksia (Knowles 1998, Thomas 2010). Vaikka ei ole mitään yleispätevää sopimusta kohtausten minimimäärästä ja ajanjaksosta, kliinisesti käytännöllinen määritelmä on kaksi tai useampia kohtauksia yli kuukauden ajan (Thomas 2010). Kohtauksella tarkoitetaan aivojen epänormaalien sähköisen aktiivisuuden kliinistä ilmenemistä (Thomas 2010). Kohtaukset ilmentävät muutoksia isoaivojen aktiivisuudessa (Platt & Olby 2004). Kaikki kohtaukset eivät kuitenkaan ole epilepsiaa. Muun muassa myrkytykset tai metaboliset sairaudet voivat myös aiheuttaa kohtauksia. Toisaalta jos potilaalla on useita kohtauksia yli kuukauden ajan ilman havaittavaa lyhyen aikavälin sairautta, joka voisi aiheuttaa kohtaukset, voidaan potilaan tilaa kutsua epilepsiaksi. (Chandler 2005, Thomas 2010.)

2.2 Epilepsian etiologia

Epilepsian patogeneesi on monimuotoinen (Platt & Olby 2004). Ihmisillä on osoitettu kohtauksen alkamisherkkyuden lisääntyvän ihmisen nukkuessa, jolloin muutokset neuronien aktiivisuudessa tai neurokemiallisessa välityksessä sekä ympäristön aiheuttama stimulaatio tai stressi voivat saada aikaan kohtauksen. Epilepsian mekanismi liittyy kiihdyttävien ja estävien neuronien välityksen epätasapainoon. Viime aikoina erityisesti ionikanavamutaatiot on liitetty ihmisen idiopaattiseen epilepsiaan. (Platt & Olby 2004, Chandler 2005.)

Epilepsia voidaan jakaa idiopaattiseen, sekundääriseen ja reaktiiviseen epilepsiaan (Platt & Olby 2004). Idiopaattisessa eli primaarisessa epilepsiassa esiintyy kroonisia, toistuvia kohtauksia ilman rakenteellista muutosta aivoissa tai muita neurologisia oireita (Thomas

2010). Knowles (1998) kuvaa idiopaattista epilepsiaa toistuviksi kohtauksiksi ilman altistavaa kiihoketta ja ilman epänormaalia aktiivisuutta. Tässä idiopaattisella tarkoitetaan epilepsiatyyppiä eikä vain tuntematonta etiologiaa (Thomas 2010). Idiopaattinen viittaa tunnistettavaan kliiniseen syndroomaan, jossa on tyypilliset kliiniset ominaisuudet kuten esimerkiksi kohtausten alkamisikä ja muiden neurologisten poikkeavuuksien puuttuminen (Knowles 1998, Thomas 2010).

Sekundäärisessä eli oireellisessa epilepsiassa kohtaukset aiheuttaa tunnistettava rakenteellinen muutos aivoissa, esimerkiksi kasvain, kehityshäiriö tai tulehduksellinen muutos (Chandler 2005, Thomas 2010). Reaktiiviset epilepsia-kohtaukset aiheutuvat aivojen ulkopuolelta tulevista aineenvaihdunnallista häiriöistä (kuten alhainen verensokeri tai kohonnut veren ammoniakkipitoisuus) tai myrkytyksistä (Platt & Olby 2004, Chandler 2005). Jos reaktiivisten kohtausten aiheuttaja saadaan poistettua, aivojen normaali toiminta voi palautua (Platt & Olby 2004).

2.3 Idiopaattinen epilepsia

Idiopaattinen epilepsia on yleisin syy epileptisiin kohtauksiin koirilla, etenkin mikäli kohtaukset ovat alkaneet 1-5 vuoden iässä (Platt & Olby 2004, Thomas 1994).

Idiopaattinen epilepsia on yksi yleisimmistä ja hoidettavissa olevista neurologisista sairauksista pieneläimillä (Knowles 1998). Idiopaattisen epilepsian prevalenssi vaihtelee koirilla välillä 0,5-5,7 % (Ekenstedt ym. 2011).

Useimmilla idiopaattista epilepsiaa sairastavilla koirilla havaitaan ensimmäinen kohtaus 1-5-vuotiaana (Platt & Olby 2004, Thomas 2010). Kohtaukset voivat kuitenkin alkaa jo ennen kuuden kuukauden ikää tai vasta 10-vuotiaana (Thomas 2010). Idiopaattista epilepsiaa esiintyy kaikilla roduilla, myös monirodusilla koirilla. Idiopaattisella epilepsialla epäillään olevan geneettistä taustaa useilla roduilla. Tällaisia rotuja ovat australianpaimenkoira, beagle, belgianpaimenkoira, bernhardinkoira, berninpaimenkoira, bokseri, bordercollie, cockerspanieli, dalmatialainen, englanninspringerspanieli, irlanninsetteri, irlanninsusikoira, isosveitsinpaimenkoira,

keeshond, kultainenoutaja, kääpiösnautseri, labradorinnoutaja, lagotto romagnolo, mäyräkoira, saksanpaimenkoira, shetlanninlammaskoira, siperianhusky, villakoira ja vizsla (Berendt ym 2002, Bielfelt ym 1971, Casal ym 2006, Cunningham ym 1988, Dodman ym 1996, Ekenstedt ym 2011, Famula ym 1997, Famula & Oberbauer 1998, 2000, Hall & Wallace 1996, Hülsmeier ym 2010, Jaggy ym 1998, Jokinen ym 2007, Kathmann ym 1999, Licht ym 2002, Nielen ym 2001, Morita ym 2002, Oberbauer ym 2003, Patterson ym 2003, 2005, Srenk ym 1994, van der Helden 1968, Weissl ym 2012). Myös muilla roduilla geneettisten tekijöiden esiintyminen on todennäköistä, vaikka tutkimustuloksia ei vielä ole julkaistu (Thomas 2010).

Kohtausten esiintymistodennäköisyys koiran elämän aikana riippuu siis paljon koiran rodusta. Esimerkiksi belgianpaimenkoirien tervueren-rotumuunnoksen kasvattajille tehdyn kyselytutkimuksen mukaan jopa 17 % amerikkalaisista tervueren-koirista kokee ainakin yhden kohtauksen elämänsä aikana (Famula & Oberbauer 1998). Tervuerenien lisäksi 25–30 koirarodulla on todettu olevan keskimääräistä korkeampi kohtausprevalenssi. Näitä rotuja ovat muun muassa beagle, cockerspanieli, saksanpaimenkoira, kultainenoutaja, labradorinnoutaja ja villakoira. (Licht ym. 2002.) Knowlesin (1998) mukaan idiopaattista epilepsiaa voi esiintyä uroksilla enemmän kuin nartuilla.

Idiopaattista epilepsiaa sairastavilla koirilla voi esiintyä yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia sekä moninaisia paikallisia kohtauksia, myös toissijaisia yleistyneitä kohtauksia, ja joillain yksilöillä voi olla useita kohtaustyyppisiä (Chandler 2005, Knowles 1998, Thomas 2010). Kohtaustiheys vaihtelee paljon useista kohtauksista päivässä alle yhteen kohtaukseen vuodessa. Kohtauksia esiintyy yleisimmin levossa tai nukkuessa. Useimmat kohtaukset tuntuvat tulevan spontaanisti, mutta altistavia tekijöitä voi silti esiintyä. Kohtausten on havaittu liittyvän muun muassa ääniin, autokyytiin tai eläinlääkärillä käyntiin. Ihmisillä esimerkiksi stressi ja univaje on tunnistettu altistaviksi tekijöiksi. (Chandler 2005, Thomas 2010.)

2.4 Epilepsiakohtauksen kulku

Useimmiten epilepsiakohtaus kestää vain muutaman minuutin (Thomas 2010). Joillakin potilailla esiintyy pitkäkestoista poikkeavuutta ilman epänormaalia sähköistä aktiviteettia aivoissa, kuten levottomuutta, jopa tunteista päiviin ennen kohtausta. Tätä kutsutaan prodromeksi. Varsinaisen kohtauksen alkua taas kutsutaan auraksi, jolloin aivoissa esiintyy poikkeavaa sähköistä aktiviteettia, mutta havaittavat kliiniset oireet eivät ole vielä alkaneet. Tyypillisesti aurassa ilmenee piiloutumista, omistajan lähelle hakeutumista tai oksentamista juuri ennen kohtausta. Itse kohtausta kutsutaan iktukseksi. Kohtauksen jälkeistä aikaa kutsutaan postiktaaliajaksi. Postiktaaliset oireet ilmenevät, kun iktus päättyy. Postiktaaliset oireet ovat ohimeneviä kliinisiä kohtauksen aiheuttamia poikkeavuuksia aivojen toiminnassa ja ne kestävät tyypillisesti muutamista minuuteista tunteihin. Näitä oireita ovat muun muassa sekavuus, sokeus, ataksia ja syvä uni. (Chandler 2005, Thomas 2010.)

2.5 Epilepsiakohtauksien luokittelu

Ihmisten epilepsiakohtauksille on kehitetty useita luokittelusysteemeitä perustuen kliinisiin oireisiin, etiologiaan ja aivosähkökäyrään (EEG) (Thomas 2010). Näiden luokittelujen käyttö eläinlääketieteessä on ongelmallista, koska kaikkia ihmisten kohtaustyyppiä ei ole tunnistettu eläimillä ja EEG-informaatiota ei yleensä ole käytettävissä eläinpotilailla (Thomas 2010).

Epilepsia luokitellaan kohtaustyyppin tai etiologian mukaan (Berg ym. 2010, Platt & Olby 2004). Pelkän kohtaustyyppin perusteella ei voi päätellä kohtauksen etiologiaa ja etiologian perusteella ei voi päätellä kohtaustyyppiä (Berg ym. 2010, Thomas 2010). International League of Epilepsy (ILAE) on luonut standardisoidun ihmisten epilepsiakohtausten luokittelukaavion (Engel 2001). Etiologian mukaan luokiteltaessa ihmisillä epilepsia jaotellaan ILAE:n mukaan perinnölliseksi, rakenteelliseksi tai metaboliseksi ja tuntemattomaksi epilepsiaksi (Berg & Scheffer 2011). Koirilla

epilepsia luokitellaan etiologian mukaan idiopaattiseen, sekundääriseen ja reaktiiviseen epilepsiaan (Platt & Olby 2004).

Kohtaustyyppin mukaan luokiteltaessa ihmisillä ILAE:n luokittelussa jaetaan ensin kohtaukset paikallisiin kohtauksiin, joissa vain toinen aivopuolisko on osallisena, ja yleistyneisiin, joissa on mukana koko aivokuori molemminpuolisesti (Berg ym. 2010). Kohtausten jaottelussa paikallisiin ja yleistyneisiin kohtauksiin ei kuitenkaan ole täydellinen, mikä on huomioitava tulkittaessa erilaisia kohtauksia. Erityisesti paikallisten kohtausten luokittelua pidetään epätäydellisenä. Aiemmin paikalliset kohtaukset jaettiin tajunnan tason mukaan yksinkertaisiin paikallisiin, kompleksisiin paikallisiin ja paikallisiin kohtauksiin, jotka sekundäärisesti yleistyvät. Tajunnan tason ajateltiin olevan alentunut kompleksisissa ja yleistyneissä kohtauksissa. (Berg ym. 2010.)

Koirien kohtausten luokittelu vastaa enemmän ILAE:n alkuperäistä ihmisten kohtausten luokittelua vuodelta 1989, kun taas ihmisten epilepsian luokittelua on pyritty viime vuosina päivittämään (Berg & Scheffer 2011, Platt & Olby 2004). Kohtausten luokittelu perustuu molemmissa paikallisiin ja yleistyneisiin kohtauksiin, mutta ihmisten kohtausten luokittelussa korostetaan nykyisin sitä, että koko luokittelun tarvetta on pohdittava tapauskohtaisesti, koska kohtauksia ei aina ole mahdollista rajata johonkin tiettyyn luokkaan (Berg & Scheffer 2011). Ihmisten kohtausten luokittelussa ei enää suositella paikallisten kohtausten luokittelua yksinkertaisiksi ja kompleksisiksi, mutta koirien kohtauksien luokittelussa tämä on edelleen vallitseva käytäntö (Berg & Scheffer 2011, Licht 2001). Koiran epilepsia kohtausta luokiteltaessa on Lichtin (2001) mukaan selvitettävä koiran tietoisuustila, joka voi olla tiedoton koira, alentunut tietoisuus ja normaali tietoisuus. Tiedoton koira ei reagoi omistajaan tai ympäristöön lainkaan. Alentuneessa tietoisuudessa koira reagoi hetkellisesti tai käyttäytyy poikkeavasti, esimerkiksi aggressiivisesti tai piiloutuu, tai koira vaikuttaa poissaolevalta. Normaalisessa tietoisuudessa koira reagoi ärsykkeisiin normaalisti eikä vaikuta sekavalta tai poissaolevalta. Lichtin (2001) luokittelussa on myös erotettava yleistynyt ja paikallinen kohtaus sekä kohtausrypäs ja status epilepticus. Seuraavaksi käydään tarkemmin läpi koirien kohtauksien luokittelua.

2.5.1 Yleistyneet kohtaukset

Yleistyneessä epileptiakohtauksessa ensimmäiset kliiniset oireet viittavat molempien aivopuoliskojen varhaiseen osallisuuteen (Licht 2001, Thomas 2010). Liikkeet ovat molemminpuoleisia ja symmetrisiä (Licht 2001). Jos kohtaus kestää yli 30 sekuntia, tietoisuuden on heikennyttävä, jotta kohtaus voidaan luokitella yleistyneeksi. Yleensä koira makaa kohtauksen aikana ja kohtauksen jälkeen voi esiintyä sekavuutta. Kohtauksen aikana tai sen jälkeen voi esiintyä myös autonomisia oireita sekä automatismia. Autonomisia oireita ovat muun muassa virtsaaminen, ulostaminen, syljen erity, oksentaminen, pupillien laajeneminen ja sydämen sykkeen nousu tai lasku. Autonomiset oireet eivät ole koskaan tahdonalaisia. Automatismilla tarkoitetaan organisoitunutta käytöstä, joka yleensä on tarkoituksenmukaista ja tahdonalaista, mutta jolla ei ole mitään tarkoitusta tässä yhteydessä. Kohtauksen aikana tämä käytös ei ole tahdonalaista vaan automaattista. Esimerkkejä automatismista ovat pureskelu, nieleskely, imeskely, nuoleminen ja raapiminen. (Licht 2001.)

Yleistyneen kohtauksen tyyppinä ovat klooninen, tooninen, toonisklooninen, myoklooninen ja atoninen kohtaus sekä poissaolo-kohtaukset (Licht 2001). Tavallisin yleistyneen kohtauksen tyyppi on yleistynyt toonis-klooninen kohtaus (Thomas 2010). Tällöin kohtaus alkaa toonisella vaiheella kaikkien lihasten supistuessa. Kramppaamisen lisäksi eläin menettää tyypillisesti tajuntansa ja kaatuu kyljelleen opistotonukseen jalat ojentuneina. Hengitys on epäsäännöllistä ja autonomisia oireita kuten kuolaamista, virtsaamista ja ulostamista esiintyy. Tooninen vaihe kestää yleensä noin pari minuuttia ja sen jälkeen alkaa klooninen vaihe, jonka aikana esiintyy lihasten rytmistä supistumista, joka ilmenee raajojen nytkähdyksinä ja pureskeluliikkeinä. (Thomas 2010.)

Toinen yleistyneen kohtauksen tyyppi on tooninen kohtaus, jossa esiintyy vain yleistynyttä lihasten jäykkyyttä ilman kloonista vaihetta (Thomas 2010). Harvinaisempia yleistyneen kohtauksen tyyppinä ovat klooniset kohtaukset ilman toonista komponenttia, atoniset kohtaukset, joissa ilmenee äkillisen lihasvelttouden aiheuttamaa eläimen kaatumista tai pään laskemista, ja myoklooniset kohtaukset, joissa esiintyy lyhyitä shokinomaisia lihassupistuksia. (Thomas 2010.)

2.5.2 Paikalliset kohtaukset

Paikalliset epilepsia-kohtaukset voivat olla joko yksinkertaisia tai kompleksisia eli monimuotoisia (March 1998). Aiemmin uskottiin, että paikallisalkuinen kohtaus ilmentää ei-idiopaattista epilepsiaa, mutta nykyisin tiedetään, että idiopaattisessa epilepsiassa voi esiintyä myös paikallisia kohtauksia (Thomas 2010). Paikallisessa epilepsia-kohtauksessa ensimmäiset kliiniset oireet viittavat epänormaaliin aktiivisuuteen yhdessä aivopuoliskon osassa (Licht 2001).

Paikalliset motoriset kohtaukset muodostuvat jonkun kehonosan epänormaaleista liikkeistä, esimerkiksi pään kääntämisestä toiselle puolelle, raajojen tai kasvojen lihasten rytmisistä supistuksista tai pureskeluliikkeistä (Thomas 2010). Motoriset oireet voivat olla yhden kehonosan kloonisia, toonisia tai atonisia liikkeitä (Licht 2001). Liikkeet voivat olla unilateraalisia tai epäsymmetrisiä bilateraalisia (Licht 2011). Jos kohtauksen aikana esiintyy yhden ruumiinosan, esimerkiksi pään, liikettä, luetaan tämä paikalliseksi kohtaukseksi, vaikka liike näyttäisikin symmetriseltä (Licht 2001). Paikallista kohtausta ilmentää myös jatkuva pyöriminen yhteen suuntaan sekä paikallinen lihasheikkous kohtauksen jälkeen (Licht 2001).

Paikalliset sensoriset kohtaukset aiheuttavat epänormaaleja tuntemuksia, kuten kipua, kihelmöintiä ja näköharhoja (Thomas 2010). Paikalliset autonomiset kohtaukset aiheuttavat autonomisia oireita, joita ovat esimerkiksi oksentelu, ripuli ja näkyvä abdominaalikipu (Thomas 2010). Paikallisiin kohtauksiin voi myös liittyä psyykkisiä oireita, joita ovat vihainen tai aggressiivinen käytös, kuvitteellisten hyönteisten nappaaminen suulla sekä pelokas tai levoton käytös (Licht 2011).

Kompleksiset eli monimuotoiset paikalliset kohtaukset ovat fokaalisia kohtauksia, joissa esiintyy tietoisuuden alenemista, kun taas yksinkertaisissa kohtauksissa tajunnan taso on normaali (Licht 2001, Thomas 2010). Kompleksisessa kohtauksessa koira ei reagoi omistajaansa normaalisti ja kehittää toistuvia toimintoja, kuten pään painelua, ääntelyä tai päämäärätöntä kävelyä tai juoksua (Thomas 2010). Joskus esiintyy heikentynyttä tietoisuutta ja poikkeavaa käytöstä, esimerkiksi aggressiivisuutta tai pelkoa. (Thomas

2010.) Automatismia voi esiintyä kompleksisessa, mutta ei yksinkertaisessa paikallisessa kohtauksessa (Licht 2001).

Paikallinen kohtaus voi yleistyä sekundäärisesti, jolloin yksinkertainen tai kompleksinen paikallinen kohtaus etenee niin, että koira lopulta kaatuu ja on tajuton (Licht 2001). Sekundäärisesti eli toissijaisesti yleistynyt kohtaus alkaa siis paikallisella kohtauksella, joka kehittyy yleistyneeksi toonis-klooniseksi kohtaukseksi (Thomas 2010). Selkeät autonomiset oireet juuri ennen yleistynyttä kohtausta viittaavat toissijaisesti yleistyneeseen kohtaukseen (Licht 2001). Toissijainen yleistynyt ilmeneminen voi tapahtua niin nopeasti, että paikallinen komponentti jää huomaamatta ja kohtaus luokitellaan väärin yleistyneeksi kohtaukseksi. Tarkemmissa tarkasteluissa on kuitenkin havaittu, että toissijaiset yleistyneet kohtaukset ovat yleisiä koirilla. (Thomas 2010.)

Taulukossa 1 esitetään yhteenvetotaulukko eri kohtautyypeistä ja niiden kliinisistä oireista.

Taulukko 1. Kohtausten luokittelu

Yleistynyt kohtaus	Toonis-klooninen	Lihasten supistelu, opistotonus, epäsäännöllinen hengitys, autonomiset oireet	Tajunnan menetys
	Tooninen	Yleistynyt lihasten jäykkyys	Tajunnan menetys
	Klooninen	Lihavelttous tai shokinomaiset lihassupistukset, harvinainen	Tajunnan menetys
Paikallinen kohtaus	Yksinkertainen	Paikallisia epänormaaleja liikkeitä, tuntemuksia tai autonomisia oireita	Tajunnan taso normaali
	Kompleksinen	Toistuvia toimintoja, automatismi	Tajunnan taso alentunut
	Toissijaisesti yleistynyt	Alkaa paikallisena, mutta koira kaatuu lopussa	Tajunnan menetys lopussa

2.5.3 Muut kohtaukset

Itsestään rajoittuvien kohtausten lisäksi voi esiintyä myös status epilepticusta ja kohtausryppäitä (Licht 2001). Status epilepticuksella tarkoitetaan pitkittynyttä kohtausta, joka kestää yli viisi minuuttia tai kahta tai useampaa erillistä kohtausta ilman

tietoisuuden täydellistä palautumista kohtausten välissä (Thomas 2010).

Kohtausryppäillä taas tarkoitetaan useita kohtauksia lyhyen ajan sisällä, joka eroaa potilaalle tyypillisestä kohtausten esiintymisvälistä. Kliinisesti hyvä määritelmä on kaksi tai useampi kohtaus vuorokauden sisällä ja potilaan normaali tietoisuus palautuu kohtausten välillä toisin kuin status epilepticuksessa. Idiopaattista epilepsiaa sairastavista koirista noin 50–60 prosentilla esiintyy status epilepticusta tai kohtausryppäitä. Lisäksi isokokoisilla koiraroduilla on lisääntynyt riski näiden esiintymiselle. (Knowles 1998, Thomas 2010.) Platt ja Olby (2004) totesivat, että yleistynyt toonisklooninen status epilepticus ilman aikaisempia kohtausepisodeja on koirilla melko yleinen.

Yleistynyt status epilepticus voidaan jakaa kahteen vaiheeseen (Thomas 2010).

Ensimmäisessä vaiheessa esiintyy yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia ja lisääntynyttä autonomista aktiivisuutta, joka aiheuttaa hypertensiota, hyperglykemiaa, hypertermiaa ja aivoveronkierron lisääntymistä. Toinen vaihe käynnistyy noin 30 minuutin kuluttua ja se ilmenee hypotensiona, hypoglykemiana, aivoveronkierron vähentymisenä ja kallonsisäisen paineen (ICP) kasvuna. Toisen vaiheen aikana rajut lihassupistukset loppuvat huolimatta epänormaalista elektronisesta aktiivisuudesta aivoissa. Nämä metaboliset häiriöt ovat henkeä uhkaavia, mutta jo ilman systeemisiä vaikutuksiakin laaja sähköinen aktiivisuus aivoissa aiheuttaa aivovaurioita 30 minuutin kuluttua. Kohtauksen pysäyttäminen mahdollisimman aikaisessa vaiheessa onkin hoidon ensisijainen tavoite. (Thomas 2010.)

2.6 Epilepsian diagnostiikka

Thomasin (2010) mukaan diagnostisessa arvioinnissa tulee vastata kahteen

kysymykseen: onko potilaalla kohtauksia ja jos on, mikä kohtaukset aiheuttaa.

Yksityiskohtainen ja huolellinen anamneesi on erittäin tärkeä lähtökohta

kohtauspotilasta tutkittaessa (Platt & Olby 2004, Thomas 2010). Anamneesia otettaessa

selvitetään kohtausten kesto, kuinka usein niitä ilmenee ja annetaan omistajan kuvailla

kohtauksia (Platt & Olby 2004, Thomas 2010). Tarkoituksena on selvittää kohtausten

esiintymistiheys, kohtaustyyppi, kohtausten esiintymisen toimintamalli, kohtausten yhteys päivittäisiin rutiineihin, esimerkiksi nukkumiseen tai liikuntaan, ja postiktaalisten vaikutusten vakavuus (Platt & Olby 2004).

Myös potilaan käyttäytyminen kohtausten välillä selvitetään (Platt & Olby 2004, Thomas 2010). Koiran interiktaalisen statuksen arvioimiseksi kysytään tietoja koiran käyttäytymisestä, näkökyvystä, askeltamisesta sekä uni- ja valveillaolorytmistä (Platt & Olby 2004). Jos koiralla esimerkiksi esiintyy epänormaalia vihaista tai ärtynyttä jaksottaista käytöstä tai koira ei onnistu suorittamaan yksinkertaisia käskyjä, tulee epäillä rakenteellista aivovauriota. Häiriöt liikkeissä tai näössä sekä vaihtelevat unirytmit voivat viitata isoaivojen ongelmiin. (Platt & Olby 2004.) On tärkeää myös selvittää mahdollisia kohtausten alun paikallisia oireita, joita ovat esimerkiksi pään kääntely toiselle puolelle tai yhden raajan nytkähtely (Thomas 2010). Kaikki kohtaukseen liittyvät poikkeavuudet on hyvä kirjata ylös. Samoin on tärkeää selvittää, mikäli kohtaukset liittyvät tiettyihin tilanteisiin kuten syömiseen tai liikuntaan, tai kohtaukset tapahtuvat aina tiettyyn aikaan päivästä. Omistajan kuvaama video kohtauksesta voi myös olla avuksi diagnoosin laadinnassa. (Thomas 2010.)

Perusteellinen kliininen tutkimus on tärkeää, jotta havaitaan mahdolliset kohtauksia aiheuttavat systeemiset sairaudet, joita voivat olla esimerkiksi Addisonin tauti ja maksaviat, jotka aiheuttavat hypoglykemiaa (Côte 2011, Thomas 2010). Pysyvien neurologisten puutosten havaitsemiseksi suoritetaan täydellinen neurologinen tutkimus. Tutkittaessa potilasta pian kohtauksen jälkeen tulee huomioda, että yleistyneet oireet kuten ataksia, depressio tai sokeus voi johtua postiktaalisista häiriöistä eivätkä siten välttämättä viittaa taustalla olevaan aivoperäiseen sairauteen. Tutkimuksen toistaminen 24–48 tunnin kuluttua saattaa olla välttämätöntä diagnoosin varmistamiseksi. (Thomas 2010.) Idiopaattisen epilepsian diagnoosi perustuu kohtausten tyyppilliseen alkamisikään, interiktaalisten neurologisten poikkeavuuksien puuttumiseen ja muiden syiden poissulkemiseen (Thomas 2010). Aivoperäiset vauriot aiheuttavat usein paikallisia puutoksia kuten toispuoleista viivästynyttä asentotuntoa tai uhkausvastepuutoksia (Thomas 2010). Nämä toispuoleiset neurologiset puutokset viittaavat yleensä sekundääriseen epilepsiaan, joten neurologisella tutkimuksella voidaan selvittää, onko epilepsia idiopaattista vai sekundaarista (Platt & Olby 2004).

Täydellinen verenkuva ja seerumin peruselinarvot ovat aina indikoituja määrittää, kun potilaalla esiintyy kohtauksia (Thomas 2010). Veriarvojen lisäksi myös virtsanäytteen otto ja verenpaineen mittaus tulee tehdä aina, kun potilaalla esiintyy kohtauksia (Platt & Olby 2001). Lisätutkimuksia harkitaan koiran iän, rodun, kohtaustyyppin, kohtausten esiintymistiheyden ja neurologisen tutkimuksen perusteella. Alle 1-vuotiailta koirilta tulisi myös tutkia sappihappoarvot maksasairauden poissulkemiseksi. Samoin maksa-arvot tulisi tutkia myös koirilta, joita lääkitään maksan kautta metabolisoituvalla epilepsialääkkeellä. (Platt & Olby 2004.) Systeemisairauksista aiheutuvat verinäytemuutokset viittaavat reaktiiviseen epilepsiaan (Platt & Olby 2004).

Aivojen kuvantaminen ja aivoselkäydinnäyte ovat indikoituja potilailla, joilla ilmenee kohtauksen välillä neurologisia puutteita sekä potilailla, joilla lääkitys ei tehoa kohtauksiin (Thomas 2010). Samoin kohtausten epätavallinen alkamisikä, alle 1- tai yli 5-vuotta, on indikaatio kuvantamiselle ja aivoselkäydinnesteenäytteen ottamiselle (Platt & Olby 2004, Thomas 2010). Myös jos omistaja haluaa varmistua, ettei koiralla ole etenevää aivovauriota kohtausten taustalla, on kuvantaminen indikoitua (Thomas 2010). Aivoselkäydinnesteenäytettä suositellaan, jos koiralla esiintyy multifokaalisia neurologisia puutoksia tai havaitaan muutoksia magneettikuvissa tai tietokonetomografiassa (Platt & Olby 2004). Vaikka EEG-analyysin avulla voidaan todeta koiralla olevan epileptinen kohtaus, ei pelkästään EEG:n avulla voida määrittää tarkempaa diagnoosia (Berendt ym 1999, Platt & Olby 2004). Idiopaattisesta epilepsiasta johtuviin kohtauksiin viittaa normaali neurologinen tutkimus yli 24 tunnin kuluttua kohtauksesta, mutta EEG:ssä voi olla muutoksia (Côte 2011, Thomas 2010). Taulukossa 2 on yhteenveto eri epilepsiamuotojen löydöksistä.

Taulukko 2. Epilepsiamuotojen diagnosointi

Epilepsia	Löydökset
Idiopaattinen epilepsia	Normaali neurologinen tutkimus, kun kohtauksesta >24h Voi olla muutoksia EEG:ssä
Sekundäärinen epilepsia	Toispuoleisia neurologisia puutoksia Voi olla muutoksia EEG:ssä
Reaktiivinen epilepsia	Verinäytemuutoksia Voi olla muutoksia EEG:ssä

2.7 Epilepsian hoito

Epilepsian hoidon tavoitteena on lopettaa kohtaukset kokonaan sekä minimoida lääkkeiden sivuvaikutukset (Thomas 2010). Tämä tavoite on kuitenkin vaikeasti saavutettavissa monilla potilailla, joten realistisempi tavoite on vähentää kohtausten määrää ja niiden vakavuutta tasolle, joka ei vaaranna koiran ja omistajan elämänlaatua, minimoiden samalla sivuvaikutuksia. Tavoitteen saavuttamiseksi eläinlääkärin on arvioitava lääkityksen aloittamista, sitoutettava omistaja koiransa hoitoon, valittava oikea lääkitys, seurattava hoitoa sekä myös arvioitava mahdollista terapian lopettamista. (Thomas 2010.)

Epilepsian hoito vaatii yleensä omistajan sitoutumista koiran loppuelämän ajaksi (Platt & Olby 2004). Omistajan tulee olla valmis lääkitsemään koiraansa useita kertoja päivässä, käymään eläinlääkärillä mahdollisissa hätätilanteissa sekä seuraamaan koiran vointia ja vastetta lääkitykseen. Koiran elämänlaatu ja terapian onnistuminen ovat usein omistajille olennaisia asioita koiran lääkitystä pohdittaessa. (Platt & Olby 2004.) Epilepsialääkityksestä huolimatta epilepsia-kohtaukset jatkuvat noin 40 prosentilla koirista (Podell 1998). Omistajien kunnollinen ohjeistus onkin kriittistä, jotta omistajat ymmärtävät koiransa tilan ja hoidon tuomat haasteet (Platt & Olby 2004). Lievät lääkityksen sivuvaikutukset ovat yleisiä lääkitystä aloitettaessa ja omistajan

sitouttamisen ja hoidon onnistumisen kannalta omistajan on oltava tietoinen näistä (Thomas 2010).

Päätös epilepsialääkityksen aloittamisesta perustuu useisiin eri tekijöihin, muun muassa etiologiaan, kohtaustyyppiin, sairauden vakavuuteen ja postiktaalisiin vaikutuksiin (Platt & Olby 2004). Mitä aiemmin terapia aloitetaan, sitä parempi on pitkän aikavälin onnistumisaste. Monoterapialla tarkoitetaan hoitoa yhdellä lääkkeellä. Monoterapia tulisi aloittaa idiopaattisen epilepsian hoidossa, kun ilmenee kaksi tai useampia kohtauksia kuuden kuukauden sisällä, kohtausrypäs tai status epilepticus. Lisäksi monoterapiaa suositellaan ei-idiopaattisen epilepsian tukihoidossa mahdollisen spesifisen hoidon lisäksi. (Platt & Olby 2004.)

Sopivan epilepsialääkityksen valitseminen perustuu farmakokinetiikkaan, tehokkuuteen ja lääkkeen sivuvaikutuksiin (Platt & Olby 2004). Lääkityksen valintaan vaikuttavat myös lääkkeen vaste, turvallisuus ja hinta (Thomas 2010).

Monoterapiaa suositellaan epilepsian varhaiseen hoitoon (Platt & Olby 2004). Yhden lääkkeen käytön etuja ovat farmakokinetiikan ja -dynamiikan parempi ennustettavuus, lääkkeiden yhteisvaikutusten puuttuminen ja potentiaalisten sivuvaikutusten vähäisempi esiintyminen. Kaikkia epilepsiapotilaita ei kuitenkaan voi hoitaa vain yhdellä lääkkeellä vaan onnistuneeseen terapiaan tarvitaan useita lääkkeitä. (Platt & Olby 2004.) Useiden lääkkeiden haittoja ovat isommat kustannukset, seerumiarvojen seuranta ja ennustaminen useiden eri lääkkeiden osalta, potentiaaliset lääkkeiden yhteisvaikutukset ja monimutkaiset annosteluaiakatalut (Thomas 2010). Silti osalle potilaista eri lääkkeiden yhdistelmät ovat parempi vaihtoehto kuin vain yhden lääkkeen terapia. Jos ensimmäinen lääke ei tehoa kohtauksiin lääkeaineen seerumipitoisuuden ollessa terapeutisella tasolla tai ilmenee vakavia sivuvaikutuksia, lisätään mukaan toinen lääke. Jos kohtaukset saadaan paremmin hallintaan, ensimmäinen lääke voidaan vähitellen lopettaa. Jos kohtaukset taas palaavat, saattaa yhdistelmälääkitys tarjota optimaalisen kohtauskontrollin. (Platt & Olby 2004, Thomas 2010.)

Kliinisen kokemuksen ja farmakokineettisen tiedon perusteella fenobarbitaali tai kaliumbromidi ovat ensisijaisia lääkkeitä epilepsian hoidossa koirilla (Thomas 2010). Molemmat lääkkeet ovat suhteellisen turvallisia, tehokkaita ja edullisia sekä useimmat eläinlääkärit ovat tottuneet käyttämään niitä. Huomattavin haitta on sivuvaikutukset,

joita voivat olla sedaatio, ataksia, polyuria, polydipsia ja polyfagia. Mikäli näillä perinteisillä epilepsialäkkeillä ei saavuteta riittävää hoitovastetta, on käytettävissä myös useita vähemmän eläimillä tutkittuja epilepsialäkkeitä, kuten levetirasetaami, tsonisamidi, topiramaatti ja gabapentiini. (Thomas 2010.)

Hätätilanteessa eli kun koiralla on status epilepticus tai kohtausrypäs, on nopea eläinlääkärin hoito tarpeen omistajan mahdollisesti antaman ensiavun jälkeen (Thomas 2010).

Valitulle lääkelle tulee antaa mahdollisuus osoittaa toimivuutensa ja sitä ei tulisi hylätä liian aikaisin (Thomas 2010). Epilepsialäkkeet vaativat yleensä useiden viikkojen käytön ennen kuin ne saavuttavat maksimivaikutuksensa kohtausten hallinnassa. Sopivan annoksen löytäminen kohtausten hallintaan voi kestää useita kuukausia. Yleinen syy huonoon kohtausten hallintaan on epäonnistuminen lääkeannoksen maksimoimisessa ennen kyseisen lääkkeen käytön lopettamista. (Thomas 2010.)

Seerumin lääkepitoisuuksien seuranta voi auttaa optimaalisen lääkeannoksen määrittämisessä (Thomas 2010). Terapian seuranta on indikoitua, kun muutetaan annosta tai kun kohtaukset eivät pysy hallinnassa huolimatta aiemmin sopivaksi todetusta annoksesta sekä jos ilmenee annokseen liittyviä myrkytysoireita. Lääkitystä on hyvä myös seurata säännöllisesti kuuden tai 12 kuukauden välein, jotta farmakokineettiset muutokset eivät ole aiheuttaneet liikaa vaihtelua lääkaineen seerumipitoisuuksiin. (Thomas 2010.)

Päätös lopettaa lääkitys on tehtävä yhtä huolellisesti kuin lääkityksen aloituspäätöskin (Thomas 2010). Ihmispuolella useimmat epilepsiapotilaat, jotka ovat epilepsialääkityksen ansiosta olleet ilman kohtauksia kaksi tai useampia vuosia, eivät saa enää kohtauksia lääkityksen lopettamisen jälkeen. Valitettavasti eläinpuolella ei ole riittävästi tutkimustietoa, jotta voitaisiin ennustaa milloin potilas pärjäisi ilman lääkitystä. Thomasin (2010) mukaan lääkitystä kannattaa yrittää jättää pois, jos eläin on ollut ilman kohtauksia yhdestä kahteen vuoteen. Annosta pienennetään hiljalleen noin kuuden kuukauden ajan. Isoin riski on kohtausten uusiutuminen, johon yleensä auttaa lääkityksen palauttaminen. (Thomas 2010.)

Epilepsia ei vastaa hoitoon, kun useat tai vakavat kohtaukset tai lääkityksen sivuvaikutukset heikentävät potilaan elämänlaatua sopivasta lääkityksestä huolimatta (Thomas 2010). Kliinisesti käytännöllisiä kriteereitä hoidon vastaamattomuuteen ovat vasteen puute kahdella epilepsialääkkeellä, vähintään yksi kohtaus kuukaudessa ja kohtauksia esiintynyt vähintään vuoden ajan. Noin 25 prosentilla epilepsialääkityistä koirista ei koskaan saada kohtauksia hallintaan lääkkeillä. Potilailla, joilla on selkeä hoitoon vastaamaton epilepsia, on olennaista selvittää mahdolliset virheet diagnoosissa ja lääkityksessä, kuten esimerkiksi muu kohtauksia aiheuttava perussairaus, tehottomat lääkkeet, väärät lääkeannokset tai huono ohjeiden noudattaminen. (Thomas 2010.)

2.8 Epilepsia ja genetiikka

Epileptinen kohtaus voi johtua laajasta valikoimasta monimutkaisesti linkittyneistä neuronien solu- ja molekyyli-tason mekanismeista (Berendt 2009). Geenit ja niiden mutaatiot voivat vaikuttaa näihin prosesseihin ja aiheuttaa kohtausfenotyyppiä. Ihmispuolella on yleisesti hyväksytty, että idiopaattinen epilepsia on perinnöllistä (Ekenstedt ym. 2011). Useat geenipuutokset ihmispuolella voivat saada aikaan neuronaalista yliherkkyyttä ja johtaa täten epilepsiaan. (Berendt 2009.) Ihmisillä on löydetty harvinaisia, erityisiä idiopaattisen epilepsian tyyppisiä aiheuttavia useita geenimutaatioita, joissa suurimmassa osassa geenit koodaavat ionikanavia tai hermoston välittäjäaineita (Ekenstedt ym. 2011). Ihmisillä tunnistetut epilepsiaa aiheuttavat mutaatiot ovat pääosin resessiivisesti periytyviä ja monogeenisiä (Ekenstedt ym. 2011).

Geenit sijaitsevat DNA:ssa, joka on pakkautunut soluihin kromosomeiksi (Strachan & Read 2004). Jokaisesta kromosomiparista yksi kromosomi on saatu isältä ja toinen emältä. Sukupuolikromosomeista emä siirtää aina jälkeläisilleen X-kromosomin ja isältään koiraa saa joko X:n tai Y:n. Ominaisuudet periytyvät joko yhden tai useamman geeniparin säätelemänä. Kun ominaisuus periytyy yhden geeniparin välityksellä, sitä sanotaan laadulliseksi eli kvalitatiiviseksi. Monen geenin välityksellä periytyvä ominaisuus taas on määrällinen eli kvantitatiivinen, ja siihen vaikuttavat geenien lisäksi ympäristötekijät. Geenillä voi olla monta eri versiota eli alleelia. Näitä geenien versioita kutsutaan geenipariksi. Kun geenipari koostuu kahdesta samasta alleelistä, sitä

kutsutaan homotsygoottiseksi. Kun alleelit ovat keskenään erilaisia, geenipari on heterotsygoottinen. Dominanssissa on kyse saman geeniparin alleelien keskinäisestä vaikutuksesta. Dominoiva alleeli tuo yksinkertaisenakin itsensä esiin, estäen resessiivisen alleelin ilmenemisen. Resessiivisen alleelin säätelemä ominaisuus taas näkyy vasta, kun koiralla on alleeli sekä emältä että isältä. Geeniparia sanotaan sijaintinsa mukaan autosomaaliseksi tai X-kromosomiin kytkeytyneeksi eli sukupuolikromosomaaliseksi. X-kromosomaalinen geeni sijaitsee X-kromosomissa. Autosomaalinen geeni sijaitsee muussa kuin X-kromosomissa. Epilepsiaa aiheuttava geenimutaatio voi periytyä autosomaalisesti dominantisti tai resessiivisesti, sukupuolikromosomaalisesti, mitokondriaalisesti eli emän kautta tai monitekijäisesti. (Strachan & Read 2004.)

Koirapopulaatiot ovat ihmispopulaatiota paljon homogeenisempiä, jonka vuoksi koirat tarjoavat ainutlaatuisen mahdollisuuden ymmärtää fenotyypivaihteluiden geneettistä perustaa (Berendt 2009). Koirien epilepsia-kohtaukset muistuttavat paljon ihmisten kohtauksia, joten koirien epilepsiatutkimuksista voi olla hyötyä myös ihmisten epilepsiatutkimukselle. (Berendt 2009, Ekstendt ym. 2011).

Koiran perimän kartoitus on saatu äskettäin valmiiksi (Lindblad-Toh ym. 2005). Se tarjoaa uusia työkaluja koirien perinnöllisiä sairauksia aiheuttavien geenivirheiden paikannukseen. Tällä hetkellä eri koiraroduilta on tunnistettu yhdeksän geeniä, jotka aiheuttavat sekundääristä epilepsiaa, ja yksi geeni, joka aiheuttaa idiopaattista epilepsiaa (Abitbol ym. 2010, Awano ym. 2006a,b, Farias ym. 2011, Katz ym. 2005, 2011, Lohi ym. 2005, Melville ym. 2005, Sanders ym. 2010, Seppälä ym. 2012).

2.8.1 Perinnöllisyys

Vaikka useat tekijät voivat aiheuttaa koirille kohtauksia, esimerkiksi metaboliset sairaudet, kasvaimet ja traumat, on idiopaattinen epilepsia yleisin diagnoosi koirien kohtauksille (Licht ym. 2002). Useat sukututkimukset eri koiraroduista indikoivat korkeaa perinnöllisyysastetta koirien idiopaattiselle epilepsialle. Geneettiset mekanismit voivat vaihdella eri rotujen välillä ja ehkä jopa eri sukupuiden välillä rodun sisällä. (Licht ym. 2002.)

Ihmisten idiopaattinen epilepsia on usein liitetty mutaatioihin ionikanavien geeneissä (Chandler 2005). Tämä voi myös pitää paikkansa koirilla, vaikka vielä ei olekaan tunnistettu koiran epilepsian aiheuttavia mutaatioita ionikanavien geeneissä (Chandler 2005). Kuitenkin epäillään myös, että yleisimpiin ihmisen epilepsiatyyppeihin olisi syynä polygeenisää periytymisen malleja (Patterson ym. 2003).

Belgianpaimenkoirien idiopaattisen epilepsian taustalla tiedetään olevan oleellinen geneettinen komponentti (Oberbauer ym. 2010). Perinnöllisyysmallien oletetaan olevan autosomaalisesti resessiivisiä ainakin keeshondeilla, polygeenisesti resessiivisiä labradoreilla ja kultaisillanoutajilla, kun taas beagleilla epäillään olevan yksi autosomaalisesti resessiivinen ja yksi sukupuoleen kytkeytyvä supressori (Chandler 2005). Mutaation geenissä EPM2B on osoitettu olevan syynä Laforan tautiin karkeakarvaisilla kääpiömäyräkoirilla (Lohi ym. 2005). Laforan tauti on autosomaalinen resessiivinen progressiivinen myokloninen epilepsia (Lohi ym. 2005). Laforan tauti on harvinainen, ihmisillä teini-ikäisten perinnöllinen epilepsian muoto, joka aiheutuu mutaatioista kromosomissa 6q24 tai 6q22. Tämä on ensimmäinen tunnistettu koiran epilepsiaan liittyvä mutaatio, joskaan kyse ei ole idiopaattisesta epilepsiasta vaan enemmänkin kertymäsairaudesta. (Lohi ym. 2005.)

Lagotto romagnolo -koirista on löydetty uusi epilepsiageeni LGI2 (Seppälä ym. 2011). Professori Hannes Lohen tutkimusryhmän geenilöytö tarjoaa uuden ehdokasgeenin ihmisen lapsuusiän epilepsioihin, jotka ovat tyypillisesti ohimeneviä. Joka kolmas lagotto-koira kantaa geenivirhettä perimässään ja tutkimuksen pohjalta on kehitetty geenitesti rodulle jalostuksen apuvälineeksi sairauden karsimiseksi. LGI2-geenivirhe on ensimmäinen tunnistettu idiopaattiseen epilepsiaan liittyvä geeni koirissa. (Seppälä ym. 2011.)

Epilepsian esiintymisestä eri koiraroduilla löytyy useita tutkimuksia. Casal ym. (2006) tutkimuksen mukaan irlanninsusikoirilla esiintyy autosomaalista resessiivisesti periytyvää epilepsiaa, johon uroksilla on suurempi riski sairastua. Epilepsiaan sairastuneiden koirien elinikä myös lyheni kahdella vuodella tutkimuksen mukaan (Casal ym. 2006). Vizsloilla epäillään myös ilmenevän autosomaalista resessiivistä idiopaattista epilepsiaa, mutta polygeenistä periytyvyyttä ei voitu sulkea pois (Patterson ym. 2003). Samoin bordercollieilla epäillään esiintyvän autosomaalista resessiivistä

periytyvyyttä (Hülsmeier ym. 2010). Tämän tutkimuksen mukaan koirien henkiinjäämisaika aleni merkittävästi koirilla, joilla epilepsiakohtaukset alkoivat alle 2-vuotiaana, ja koirilla, joilla oli kliinisesti vakavat epilepsiaoireet (Hülsmeier ym. 2010).

Ekenstedtin ym. (2011) tutkimuksen tavoitteena oli hyödyntää puhdasrotuisten koirien idiopaattisen epilepsian perustajavaikutusta selvittääkseen idiopaattisen epilepsian geneettistä alkuperää. Tutkimus selvitti mahdollisia kandidaattigeenejä idiopaattiselle epilepsialle neljällä eri rodulla, joita olivat vizsla, englanninspringerspanieli, isosveitsinpaimenkoira ja beagle. Tutkimuksessa hyödynnettiin ihmisillä ja hiirillä jo tunnistettuja epilepsiageenejä, joista suurin osa koodasi ionikanavia. Tutkimuksessa selvisi, että suurin osa tutkituista kandidaattigeeneistä ei ollut merkittävästi idiopaattisen epilepsian taustalla. Muut tämän tutkimuksen ulkopuolelle jääneet geenit voivat kuitenkin myös aiheuttaa idiopaattista epilepsiaa monogeenisesti tai sitten idiopaattinen epilepsia on koirilla polygeenistä kuten useissa ihmisten idiopaattisissa epilepsiatyypeissä. (Ekenstedt ym. 2011.)

2.8.2 Epilepsian kliininen kuva eri roduilla

Epilepsian kliinistä kuvaa on kuvattu belgianpaimenkoirien lisäksi seuraavilla roduilla: australianpaimenkoira, bordercollie, englanninspringerspanieli, irlanninsusikoira, keskikokoinen villakoira, kultainennoutaja, labradorinnoutaja, lagotto ja unkarinvizsla (Berendt ym. 2002, Casal ym. 2006, Hülsmeier ym. 2010, Jaggy ym. 1998, Jokinen ym. 2007, Licht ym. 2001, Patterson ym. 2003, 2005, Srenk ym. 1994, Weissl ym. 2012). Epilepsian kliininen kuva vaihtelee hieman roduittain, esimerkiksi toisilla roduilla ilmenee sukupuolieroja ja kohtauksien alkamisiät vaihtelevat rotujen välillä.

Useimmilla roduilla (englanninspringerspanieli, irlanninsusikoira, keskikokoinen villakoira, kultainennoutaja, labradorinnoutaja, lagotto) kohtauksien on todettu olevan yleensä paikallisalkuisia, jotka yleistyvät sekundaarisesti (Berendt ym. 2002, Licht ym. 2001, Patterson ym. 2005, Srenk ym. 1994). Tämä oli yleisin kohtaustyyppi bordercollienkin tutkimuksessa, mutta lähes puolella koirista esiintyi myös paikallisia kohtauksia ilman yleistymistä (Hülsmeier ym. 2010). Unkarinvizslalla taas havaittiin 80 prosentilla tutkimuksen koirista olevan paikallisia kohtauksia, joista suurin osa

ilmeni ilman sekundaarista yleistymistä (Patterson ym. 2003). Australianpaimenkoiralla on todettu esiintyvän paljon kohtausryppäitä ja status epilepticusta (Weissl ym 2012).

Kohtauksien alkamiässä on rotujen välillä hieman vaihtelua. Kultaistennoutajien kohtaukset alkoivat yleensä yhden ja kolmen ikävuoden välillä (Srenk ym 1994). Bordercollioiden kohtauksien alkamisikä vaihteli yhden ja viiden vuoden välillä suurimmalla osalla koirista ja mediaani-ikä oli kaksi ja puoli vuotta (Hülsmeier ym. 2010). Irlanninsusikoirien kohtaukset alkoivat yleensä ennen kolmen vuoden ikää ja uroksilla myöhemmin kuin nartuilla (Casal ym. 2006). Englanninspringerspanieleilla kohtausten alkamisiän mediaanin havaittiin olevan kolme vuotta, mutta viidesosalla tutkimuksen koirista kohtaukset alkoivat vasta viiden ja kuuden vuoden iässä (Patterson ym 2005). Suurimmalla osalla labradorinnoutajien tutkimuksen koirista kohtaukset alkoivat ennen neljän vuoden ikää, mutta osalla vasta neljän ja kahdeksan vuoden iän välillä (Berendt ym. 2002, Jaggy ym 1998).

Kohtaustiheys vaihtelee myös rotujen välillä. Erityisesti australianpaimenkoiralla ilmeni korkea kohtaustiheys (Weissl ym 2012). Sukupuolipredisposiota on havaittu irlanninsusikoiralla ja kultaisellanoutajalla (Casal ym. 2006, Srenk ym. 1994). Näiden rotujen uroksilla esiintyi epilepsiaa useammin kuin nartuilla (Casal ym. 2006, Jaggy ym. 1998, Srenk ym. 1994). Bordercollien sekä labradorinnoutajan epilepsiatutkimuksiessa sukupuolella ja lisääntymiskyvyllä ei ole ollut vaikutusta kohtauksien esiintymiseen (Berendt ym. 2010, Hülsmeier ym. 2010, Jaggy ym. 1998).

Hoitovasteessa on myös eroja rotujen välillä. Bordercolliella on todettu huonosti hoitoon vastaava epilepsia (Hülsmeier ym. 2010). Samoin australianpaimenkoiran epilepsia vastaa hoitoon huonosti (Weissl ym 2012). Irlanninsusikoiralla ja australianpaimenkoiralla on todettu epilepsian vähentävän sairastuneen koiran eliniänodotetta (Casal ym. 2006, Weissl ym 2012).

Poikkeava kliininen kuva on havaittu lagottojen pentuiän epilepsiassa (Jokinen ym. 2007). Vapinaa, tärinää ja kouristelua aiheuttavat kohtaukset alkavat noin kuukauden ikäisissä pennuissa ja jatkuvat kuukauden tai kaksi, kunnes katoavat kokonaan. Kohtauksien määrä vaihtelee voimakkaasti jopa pentueen sisällä hyvin lievista kohtauksista tajuttomuuskohtauksiin. Kohtausten välillä koirilla saattaa esiintyä

liikkumishäiriöitä. Lievimmät kohtaukset saattavat jäädä jopa huomaamatta. (Jokinen ym. 2007.)

Seuraavaksi käydään tarkemmin läpi belgianpaimenkoirien epilepsian piirteitä.

2.9 Epilepsia belgianpaimenkoirilla

Belgianpaimenkoirilla esiintyy geneettisesti siirtyvää paikallista epilepsiaa (Berendt ym. 2009). Belgianpaimenkoirilla, erityisesti tervueren-rotumuunnoksella Yhdysvalloissa, on pitkä idiopaattisen epilepsian historia (Oberbauer ym. 2010). On tutkittu, että amerikkalaisten tervueren-koirien idiopaattisen epilepsian prevalenssi on jopa 17 prosenttia, kun yleisesti koirapopulaation idiopaattisen epilepsian prevalenssi on noin yksi prosentti (Oberbauer ym. 2010).

Belgianpaimenkoiralla on neljä rotumuunnosta: groenendal, tervueren, malinois ja laekenois (Berendt ym. 2008). Nykyään Suomen suosituin belgianpaimenkoiran muunnos on tervueren (Suomen Belgianpaimenkoirayhdistys 2013). Tervueren on pitkäkarvainen ja väri on punaruskea tai hiekka ja karvojen päät sekä kuono ovat mustat. Tervueren on saanut nimensä samannimisestä kylästä lähellä Brysseliä. Groenendael on muutoin samanlainen kuin tervueren, mutta se on aina kokomustan värinen. Nimensä muunnos on saanut Groenendaelin linnasta. Silloin tällöin groenendaelpentueisiin syntyy myös ruskeita pentuja, jolloin ne rekisteröidään tervuereniksi. Malinois taas on lyhytkarvainen punaruskea belgianpaimenkoira, joka on saanut nimensä Malines'n kaupungin mukaan. Laekenois on karkeakarvainen punaruskea belgianpaimenkoira, jolla on mustia karvoja kuonossa ja hännässä. Laekenois on belgianpaimenkoiramuunnoksista harvinaisin. (Suomen Belgianpaimenkoirayhdistys 2013.)

Belgianpaimenkoiran rotumuunnoksilla tervueren ja groenendael uskotaan olevan isompi riski sairastua epilepsiaan kuin koirapopulaatiossa yleisesti (Berendt ym 2008). Viime vuosina tervueren- ja groenendael-rotumuunnoksien kasvattajat Tanskassa ovat

raportoineet epilepsiaa sairastavien yksilöiden epätavallisesta kasvusta (Berendt ym. 2008).

2.9.1 Kohtauskuva

Geneettisen tekijän lisäksi myös muiden tekijöiden uskotaan yhdistävän belgianpaimenkoirien epilepsiaa (Oberbauer ym. 2010). Näitä ovat stressi ja sukupuolihormonit. Kohtaukset alkavat belgianpaimenkoirilla yleensä noin neljän vuoden ikäisenä. Berendtin ym. (2009) tutkimus osoitti, että belgianpaimenkoirien epilepsia on perinnöllistä paikallista epilepsiaa, jossa ilmenee paikallisia kohtauksia joko sekundäärisen yleistymisen kera tai ilman. Sukupuolella ei ole todettu olevan vaikutusta epilepsian esiintymisessä belgianpaimenkoirilla. (Oberbauer ym. 2010.)

Berendtin ym. (2008) tutkimuksessa tervueren- ja groenendael -rotumuunnoksilla yli puolella koirista esiintyi paikallisia kohtauksia, jotka olivat toissijaisesti yleistyneitä ja noin viidesosalla ilmeni primaarisia yleistyneitä kohtauksia. Paikallisissa kohtauksissa koirilla ilmeni ataksiaa, ryömimistä, huojumista, pelkoa, syljen erittämistä, huomionhakemista ja hämmentymistä. Steriloiduilla ja kastroiduilla koirilla ei ollut yhtä iso riski eutanasiaan kuin koirilla, joita ei ollut steriloitu tai kastroidu. Viidesosa omistajista ilmoitti levottomuuden ja stressin olevan mahdollisia kohtauksille altistavia tekijöitä. Tutkimuksen mukaan tanskalaisilla tervueren- ja groenendael-rotumuunnoksilla on korkea epilepsian prevalenssi. Kohtaukset alkoivat myöhäisellä iällä, mikä selittää epilepsian korkeaa prevalenssia kyseisillä rotumuunnoksilla, koska epilepsiaan myöhemmin sairastuvia koiria on käytetty jalostukseen jo ennen epilepsian puhkeamista. (Berendt ym. 2008.)

2.9.2 Perinnöllisyys

Belgianpaimenkoirien idiopaattisen epilepsian periytymismallin oletetaan olevan polygeeninen, jossa resessiivisellä geenillä on päävaikutus (Oberbauer ym. 2010). Epilepsiaa ilmentävän lokuksen identifiointi auttaisi vähentämään belgianpaimenkoirien idiopaattisen epilepsian prevalenssia (Oberbauer ym. 2010). Oberbauerin ym. (2010)

tutkimuksen mukaan belgianpaimenkoirilla on kuusi genomialuetta, jotka ilmentävät alustavia kvantitatiivisia polygeenisia ominaisuuksia epileptiselle fenotyypille. Yhdessä kromosomissa, CFA 2, on mukana useampi alue vaikuttamassa. Muut mukana olevat kromosomit ovat CFA 6, 12 ja 37, joissa on kaikissa yhdellä alueella polygeenisia ominaisuuksia. Voidaan siis epäillä, että belgianpaimenkoirien yleistyneeseen idiopaattiseen epilepsiaan liittyy polygeenisia ominaisuuksia neljässä kromosomissa kuudessa kromosomialueessa, joissa on monilukuinen määrä mahdollisia kandidaattigenejä. Geenikartoitus on tarpeen epilepsiakohtauksien taustalla olevien geenien ja geenimutaatioiden identifioimiseksi. (Oberbauer ym. 2010.)

Seppälän ym. (2012) tutkimuksessa belgianpaimenkoirien epilepsian kliinisestä ja geneettisestä taustasta oli mukana 159 epilepsiatapausta ja 148 kontrollia. Tutkimuksen koirien epilepsia todettiin omistajien vastaamien kyselykaavakkeiden ja kliinisten tutkimusten avulla. Kliinisesti tutkittujen koirien magneettikuvat olivat normaalit, mutta kohtauksen aikainen EEG paljasti poikkeavuuksia. Tutkimuksessa kartoitettiin epilepsian lokukseksi CFA37 ja määriteltiin 12 geeniä, jotka eivät ole tunnettuja epilepsiageenejä eivätkä koodaa ionikanavia. Kahdesta kandidaattigeenistä toisella osoittautui olevan korkein riski epilepsialle. Kyseinen ADAM23-geenimuunnos on vuorovaikutuksessa tunnettujen epilepsiaproteiinien LGI1 ja LGI2 kanssa. ADAM23-geenimuunnos vaikuttaa tutkimuksen mukaan olevan monimuotoinen ja lisätutkimuksia tarvitaan tarkan mutaation selvittämiseksi. Se vahvistaisi belgianpaimenkoirarodulle uuden terapeuttisen mallin, jonka avulla voitaisiin kehittää DNA-testi rotujalostuksen tueksi sekä se toisi uuden kandidaattigeenin ihmisten idiopaattisen epilepsian tutkimukselle. (Seppälä ym. 2012.)

3 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tämä tutkimus on tehty 79 belgianpaimenkoiran kyselylomakkeen vastausten perusteella. Tutkimuksessa on mukana koiria Suomesta, Ruotsista ja Belgiasta. Tutkimuksen inklusiokriteerit olivat, että koiran kohtauksien alkamisikä oli 0,5-5 vuoden välillä, koiralla oli ollut enemmän kuin yksi kohtaus ja koiralla ei oltu todettu muita sairauksia. Tutkimukseen otettiin mukaan myös, jos koira oli kliinisesti tutkittu ja magneettikuvantamisella todettu, ettei koiralla ole aivoperäisiä muutoksia, jotka voisivat aiheuttaa kohtauksia epätyypillisessä iässä, vaikka kohtauksen alkamisikäkriteerit eivät täyttyneet. Jos koiralla oli kyselylomakkeen vastaamisen aikaan ollut vain yksi kohtaus tai oli muuten epäselviä tapauksia, koiran omistajille soitettiin nykyhetken tilanteen tarkistamista varten. Yhteensä kyselyyn vastanneita oli 142, joista poistettiin 63, koska ne eivät täyttäneet inklusiokriteereitä.

Kyselylomakkeet on analysoitu rotumuunnoksittain sekä kaikki koirat yhteensä. Tutkimuksessa on mukana tervueren-rotumuunnoksia 30, groenendaeleja 44 koiraa ja malinoiseja viisi kappaletta.

Kyselylomakkeessa kysyttiin ensin omistajan perustiedot sekä koiran perustiedot, joihin kuuluivat koiran ikä, sukupuoli, paino ja onko koira steriloitu tai kastroidu ja jos on, niin milloin. Kyselyssä tiedusteltiin myös onko taloudessa muita eläimiä ja onko koira sisä- vai ulkokoira. Myös koiran luonnetta pyydettiin määrittelemään sekä arvioimaan kauanko koiraa seurataan päivittäin. Kyselylomakkeessa selvitettiin lisäksi onko koira vielä elossa.

Seuraavaksi kyselylomakkeessa tiedusteltiin koiran kohtauksiin liittyvät asiat. Kyselyssä kysyttiin koiran kohtauksien alkamisikä, kuinka monta kohtaus koiralla on yhteensä ollut ja kuinka usein kohtauksia on esiintynyt. Omistajilta tiedusteltiin myös kohtauksen kestosta ja intensiteetistä sekä mahdollisista laukaisevista tekijöistä. Lisäksi kysyttiin, onko mahdollisella sterilaatiolla tai kastroitiolla ollut vaikutusta kohtauksien ilmenemiseen. Selvitettiin myös, onko koiralla ollut kohtausryppäitä eli useampi kuin

yksi kohtaaus vuorokaudessa. Omistajilta kysyttiin myös, onko heillä tiedossa onko koiran sukulaisilla todettu epilepsiaa.

Preiktaalisesta vaiheesta eli prodromesta tiedusteltiin missä tilanteissa koiran kohtaukset ovat alkaneet sekä minkälaisia oireita koiralla on ennen varsinaisen kohtauksen alkua, kauanko nämä ovat kestäneet ja kuinka usein esiintyneet ennen varsinaista kohtausta.

Varsinaisesta kohtauksesta eli iktaalisesta vaiheesta kysyttiin kesto sekä omistajan arvio koiran kontaktista omistajaan ja tajunnan tasosta. Itse kohtausta arvioitiin vastaamalla oireiden perään, kuinka usein kyseistä oiretta on esiintynyt. Vaihtoehdot olivat aina, usein, harvoin tai ei koskaan ja oireet olivat pään ja raajojen jäykkyys, lihasten nykiminen, pärinä, pään kääntely, kasvojen lihasten nykiminen, virtsaaminen, ulostaminen, hengityskatkot, kuolaaminen, pupillien laajentuminen, pureskelu, asennon vaihtelu, hännän jahtaaminen, kehän kiertäminen, hetkellinen tajunnan menetys, tuijottaminen, ihmisten lähelle hakeutuminen, huonekalujen päälle hyppiminen ynnä muu vastaava käytös, näön väliaikainen menetys, haukkuminen, pelko ja aggressiivisuus. Omistajilta tiedusteltiin myös, olivatko kaikki kohtaukset samanlaisia vai erosivatko ne toisistaan ja miten. Kysyttiin myös voivatko omistajat mielestään vaikuttaa koiran kohtauksiin ja miten. Kohtauskuvan perusteella kohtaukset jaoteltiin paikallisiin kohtauksiin, paikallisalkuisiin sekundäärisesti yleistyneisiin kohtauksiin sekä primäärisesti yleistyneisiin kohtauksiin.

Postiktaalisesta vaiheesta heti kohtauksen jälkeen kysyttiin koiran tajunnan tasosta tiedustelemalla sen reaktiosta omistajaan ja vasteesta mahdollisiin tehtäviin. Kysyttiin myös, kauanko koiralla kesti palautua normaaliksi ja pyydettiin tarkka selostus postiktaalisesta vaiheesta.

Seuraavaksi kyselylomakkeessa selvitettiin, onko eläinlääkäri tutkinut koiraa ja diagnosoinut epilepsian koiralla. Kysyttiin myös, mitä tutkimuksia koiralle on tehty ja mitä niistä on selvinnyt sekä mitä muita mahdollisia sairauksia koiralla on. Nartuista tiedusteltiin juoksutiedot sekä mahdolliset pentueet ja uroksista seksuaalikäytöksestä sekä mahdollisista jälkeläisistä.

Kyselylomakkeessa kysyttiin myös mahdollisen lääkityksen vaikutuksesta sekä milloin lääkitys on aloitettu. Haluttiin myös tietää käytetty lääkeaine ja annos sekä vaste

lääkitykseen. Selvitettiin myös, lääkittiinkö koira kohtausten aikana miten sekä oliko koiralla muita lääkityksiä.

Kyselylomakkeen lopussa omistajilla oli vielä mahdollisuus kirjoittaa vapaasti omia kommenttejaan ja huomioitaan.

Tutkimuksessa käytetty kyselylomake löytyy osoitteesta:

<http://www.koirangeenit.fi/@Bin/119944/Epilepsiakyselylomake.doc>.

Tutkimuksessa mukana olevien tervueren- ja groenendael-rotumuunnosten koirista laadittiin sukupuut, joiden avulla arvioitiin rotumuunnosten perinnöllisyyksille.

4 TULOKSET

Seuraavaksi käydään läpi tämän tutkimuksen tulokset. Ensin esitellään yhteenvetona kaikkien kyselyyn osallistuneiden belgianpaimenkoirien tulokset ja sen jälkeen ne käydään läpi vielä rotumuunnoksittain. Tuloksissa on mukana myös tervueren- ja groenendael-rotumuunnosten sukupuiden perusteella arvioidut perinnöllisyysmallit.

4.1 *Belgianpaimenkoirat kaikki yhteensä*

Tutkimuksen tulokset on laadittu yhteensä 79 belgianpaimenkoiran kyselylomakkeen vastausten perusteella. Tutkimuksessa on mukana tervueren-rotumuunnoksia 30 koiraa, groenendaeleja 44 koiraa ja malinoiseja viisi kappaletta. Jokaisen rotumuunnoksen tuloksista löytyy oma yhteenveto alemmaa.

Kaikista kyselyyn osallistuneista koirista narttuja oli 57 % (45/79) ja uroksia 43 % (34/79). Kaikista vastanneista koirista 42 % (33/79) oli steriloitu tai kastroidu. Yli puolella vastanneista (55 %) leikkauksella ei ollut vaikutusta kohtauksiin. Loput eivät olleet vastanneet kysymykseen tai eivät pystyneet arvioimaan leikkauksen vaikutusta kohtauksiin. Neljällä koiralla (12 %) leikkaus oli vähentänyt kohtauksia ja kahdella (6 %) lisännyt. Tutkimushetkellä koirien iät vaihtelivat 1,8 vuodesta 14,5 vuoteen mediaani-ian ollessa 7,8 vuotta. Suurin osa koirista oli sisäkoiria (70 %, 55/79) ja ulkona sekä sisällä asuvia koiria oli 16 % (13/79). 14 % (11/79) kyselylomakkeista ei ollut vastattu tähän kysymykseen.

Kohtauksien alkamisiän mediaani oli 2,5 vuotta ja alkamisikä vaihteli 4 kuukaudesta 7,5 vuoteen. Mediaani koirien kohtauksista yhteensä oli kahdeksan kohtausta ja kohtauksien yhteismäärä vaihteli kahdesta kohtauksesta sataan. Tutkimuksen koirien kohtaustiheyksien mediaani oli neljä kohtausta vuodessa. Kohtauksien esiintyminen vaihteli yhdestä kohtauksesta kahdessa vuodessa 1095 kohtaukseen vuodessa (3 kohtausta päivässä). Jos huomioon ei oteta joukosta hyvin poikkeavia tuloksia (koira,

jolla 3 kohtausta päivässä; koira, jolla 1 kohtausta päivässä; koira, jolla kolme kohtausta viikossa; koira, jolla yksi kohtausta viikossa) saadaan vaihteluväliksi 0,5-72 kohtausta vuodessa (6 kohtausta kuukaudessa). Kohtausten kesto ja voimakkuus sairauden alkuvaiheen jälkeen olivat pysyneet samana 32 % (25/79), lisääntyneet 23 % (18/79) ja vähentyneet 23 % (18/79). 23 % kyselylomakkeista (18/79) ei oltu vastattu tähän kysymykseen.

Omistajat arvioivat kohtauksille altistaviksi tekijöiksi koiran kokemaa stressiä (37 %, 29/79) tai muita tekijöitä, kuten esimerkiksi tiettyä vuorokauden ajankohtaa tai seksuaalista aktiivisuutta (10 %, 8/79). 37 % omistajista (29/79) ei ollut havainnut kohtauksille altistavia tekijöitä.

Omistajista 37 % (29/79) pystyi mielestään ennustamaan kohtauksen alkamisen. 49 % (39/79) omistajista ei mielestään pystynyt ennustamaan koiran kohtauksen alkamista. Omistajista 14 % (11/79) ei vastannut tähän kysymykseen. Tyypillisimmät kohtauksen alkamisoireet olivat omistajan läheisyyteen hakeutuminen, levottomuus ja kuolaaminen. Kohtausten mediaanikesto-aike oli 3,5 minuuttia ja kohtausten kesto vaihteli puolesta minuutista 26 minuuttiin.

Belgianpaimenkoirien kohtauksissa esiintyi erityisesti raajojen ja niskan jäykistymistä, kaatumista, lihasten nykimistä ja kuolaamista (yli 40 aina-vastausta). Seuraavaksi eniten esiintyi yleistä tärinää, tuijottavaa katsetta ja hakeutumista luokse (yli 30 aina-vastausta). Jonkin verran esiintyi alleen virtsaamista, pupillien laajentumista ja pelkoa (yli 20 aina-vastausta). Myös pään kääntämistä johonkin suuntaan, asennon vaihtamista ja hetkellistä tajunnan menetystä ilmeni (yli 15 aina-vastausta).

Paikallisalkuiseksi sekundäärisesti yleistyneeksi kohtaukseksi luokiteltiin 50 % (39/79) terveueren-rotumuunnosten kohtauksista ja primaarisesti yleistyneeksi 44 % (35/79) kohtauksista. Paikallisiksi kohtauksiksi luokiteltiin 6 % (5/79) kohtauksista. Useampi kuin yksi kohtausta vuorokauden sisällä oli ollut 33 % koirista (26/79). Omistajista 72 % (57/79) sai mielestään koiraansa kontaktin kohtauksien aikana, 18 % (14/79) omistajista ei mielestään saanut kontaktia. Omistajista 10 % (8/79) ei vastannut tähän kysymykseen.

Kohtauksen jälkeen yleisintä oli, että koira palautui normaaliksi alle 15 minuutissa. 10 % (8/79) koirista palautuminen kesti kuitenkin tunteja. Koirista 8 % (6/79) käyttäytyi

heti kohtauksen jälkeen normaalisti. Kohtauksen jälkeen omistajat kuvailivat koiriaan yleisemmin väsyneiksi. Seuraavaksi yleisintä oli, että koira halusi juoda tai mennä ulos kohtauksen jälkeen.

Kyselyyn osallistuneista koirista epilepsialääkitys oli 48 % (38/79) koirista. Lääkkeitä syövästä koirista 29 % (11/38) koirista lääkitys oli poistanut kohtaukset kokonaan, 40 % (15/38) koirista lääkitys oli vähentänyt kohtauksia ja kahdella koiralla (5%) lääkitys ei ollut vähentänyt kohtausten lukumäärää. Muut (26 %, 10/38) eivät olleet arvioineet lääkkeen tehoa.

4.2 Tervueren-rotumuunnos

Tulokset on laskettu 30 tervueren-rotumuunnoksen kyselylomakkeen vastausten perusteella. Kyselyyn osallistuneista koirista oli uroksia 57 % (17/30) ja narttuja 43 % (13/30). Kaikista vastanneista koirista 50 % (15/30) oli steriloitu tai kastroidu. Yli puolella vastanneista (53 %) leikkauksella ei ollut vaikutusta kohtauksiin. Loput eivät olleet vastanneet kysymykseen tai eivät pystyneet arvioimaan leikkauksen vaikutusta kohtauksiin. Tutkimushetkellä koirien iät vaihtelivat 1,8 vuodesta 14,5 vuoteen (mediaani 7,5 vuotta). Suurin osa koirista oli sisäkoiria (77 %, 23/30) ja sekä ulkona että sisällä asuvia koiria oli kaksi. Viidessä lomakkeessa ei oltu vastattu tähän kysymykseen.

Kohtausten alkamisikä vaihteli 4 kuukaudesta 5 vuoteen. Kohtauksien alkamisiän mediaani oli 2,4 vuotta. Koirilla oli kaiken kaikkiaan 1-40 kohtausta ja mediaani oli 11 kohtausta. Koirien kohtaustiheyksien mediaani oli 12 kohtausta vuodessa. Kohtauksien esiintyminen vaihteli yhdestä kohtauksesta kahdessa vuodessa 156 kohtaukseen vuodessa (3 kohtausta viikossa). Jos huomioon ei oteta joukosta hyvin poikkeavia tuloksia (koira, jolla kolme kohtausta viikossa ja koira, jolla yksi kohtaus viikossa) saadaan vaihteluväliksi 0,5-30 kohtausta vuodessa. Kohtausten kesto ja voimakkuus sairauden alkuvaiheen jälkeen olivat pysyneet samana 10 koiralla (30 %), lisääntyneet neljällä koiralla (13 %) ja vähentyneet viidellä koiralla (17 %). 11 kyselylomakkeessa (37 %) ei ollut vastattu tähän kysymykseen.

Mahdolliseksi kohtauksia laukaisevaksi tekijäksi arvioitiin eniten koiran kokemaa stressiä, jonka 23 % (7/30) omistajista vastasi olevan kohtauksille altistava tekijä. Omistajista 27 % (8/30) pystyi mielestään ennustamaan kohtauksen alkamisen. 53 % (16/30) omistajista ei mielestään pystynyt ennustamaan koiran kohtauksen alkamista. Omistajista 20 % (6/30) ei vastannut tähän kysymykseen. Tyypillisimmät kohtauksen alkamisoireet olivat omistajan läheisyyteen hakeutuminen ja levottomuus. Kohtauksien mediaanikesto-aike oli kolme minuuttia ja kohtauksien kesto vaihteli puolesta minuutista 20 minuuttiin.

Belgianpaimenkoirien tervueren-rotumuunnoksen kohtauksissa esiintyi erityisesti lihasten nykimistä, kuolaamista ja kaatumista (yli 15 aina-vastausta). Seuraavaksi eniten esiintyi raajojen ja niskan jäykistymistä ja yleistä tärinää sekä tuijottavaa katsetta ja hakeutumista luokse (yli 10 aina-vastausta). Jonkin verran esiintyi pään kääntämistä johonkin suuntaan, alleen virtsaamista, pupillien laajentumista, asennon vaihtamista, törmäilemistä ja hetkellistä tajunnan menetystä (yli 5 aina-vastausta).

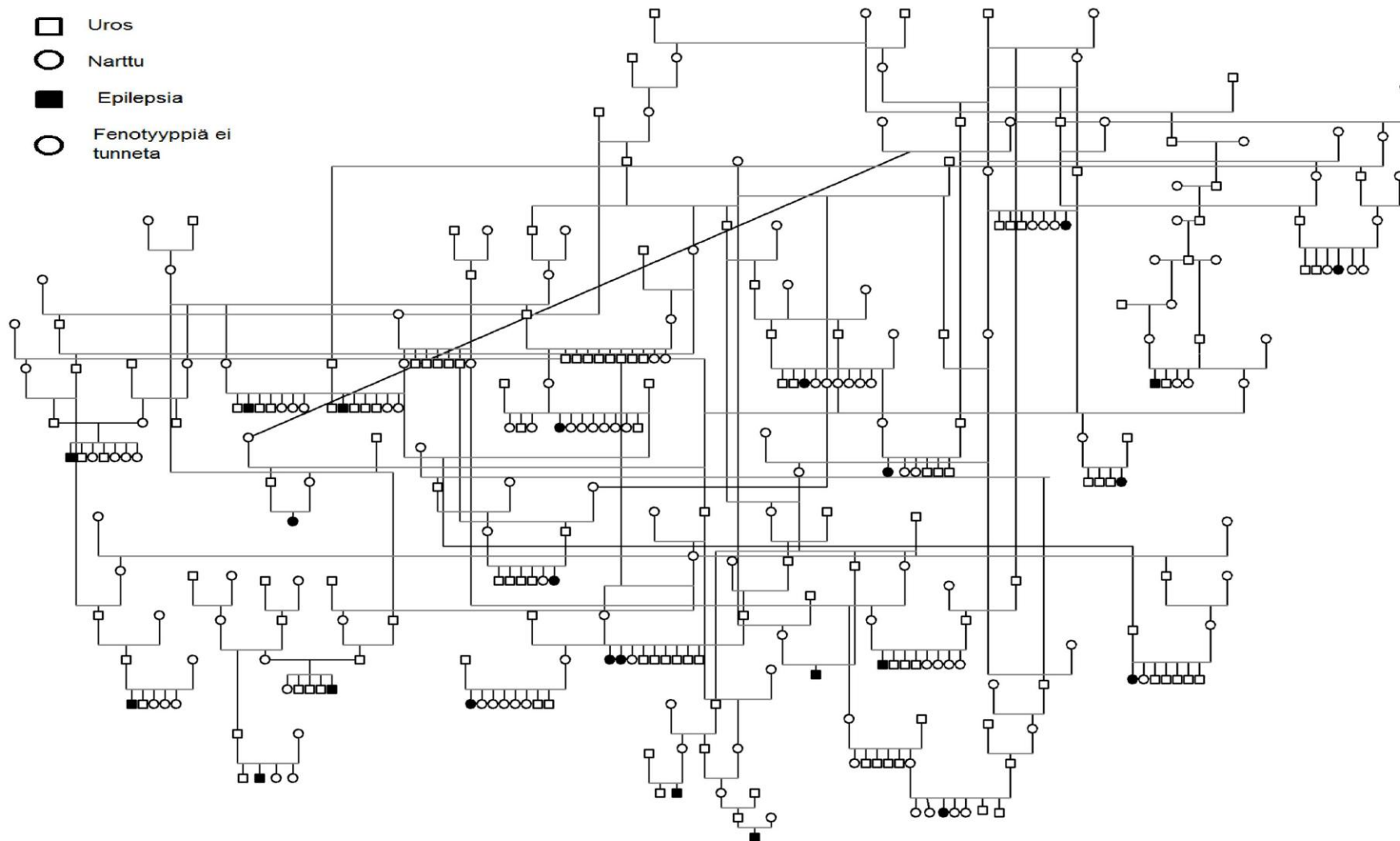
Paikallisalkuiseksi sekundäärisesti yleistyneeksi kohtaukseksi luokiteltiin 53 % (16/30) terveueren-rotumuunnosten kohtauksista ja primaarisesti yleistyneeksi 33% (10/30) kohtauksista. Paikallisiksi kohtauksiksi luokiteltiin 13 % (4/30) kohtauksista. Useampi kuin yksi kohtaus vuorokauden sisällä oli ollut 40 % koirista (12/30). Omistajista 73 % (22/30) sai mielestään koiraansa kontaktin kohtauksien aikana, 7% (2/30) omistajista ei mielestään saanut kontaktia. Omistajista 20 % (6/30) ei vastannut tähän kysymykseen.

Puolet koirista palautui normaaliksi alle 15 minuutissa. Kaksi koiraa käyttäytyi normaalisti heti kohtauksen jälkeen, kun taas neljällä koiralla palautuminen normaaliksi kesti useita tunteja. Kohtauksen jälkeen omistajat kuvailivat koiriaan yleisemmin väsyneiksi, janoisiksi ja levottomiksi.

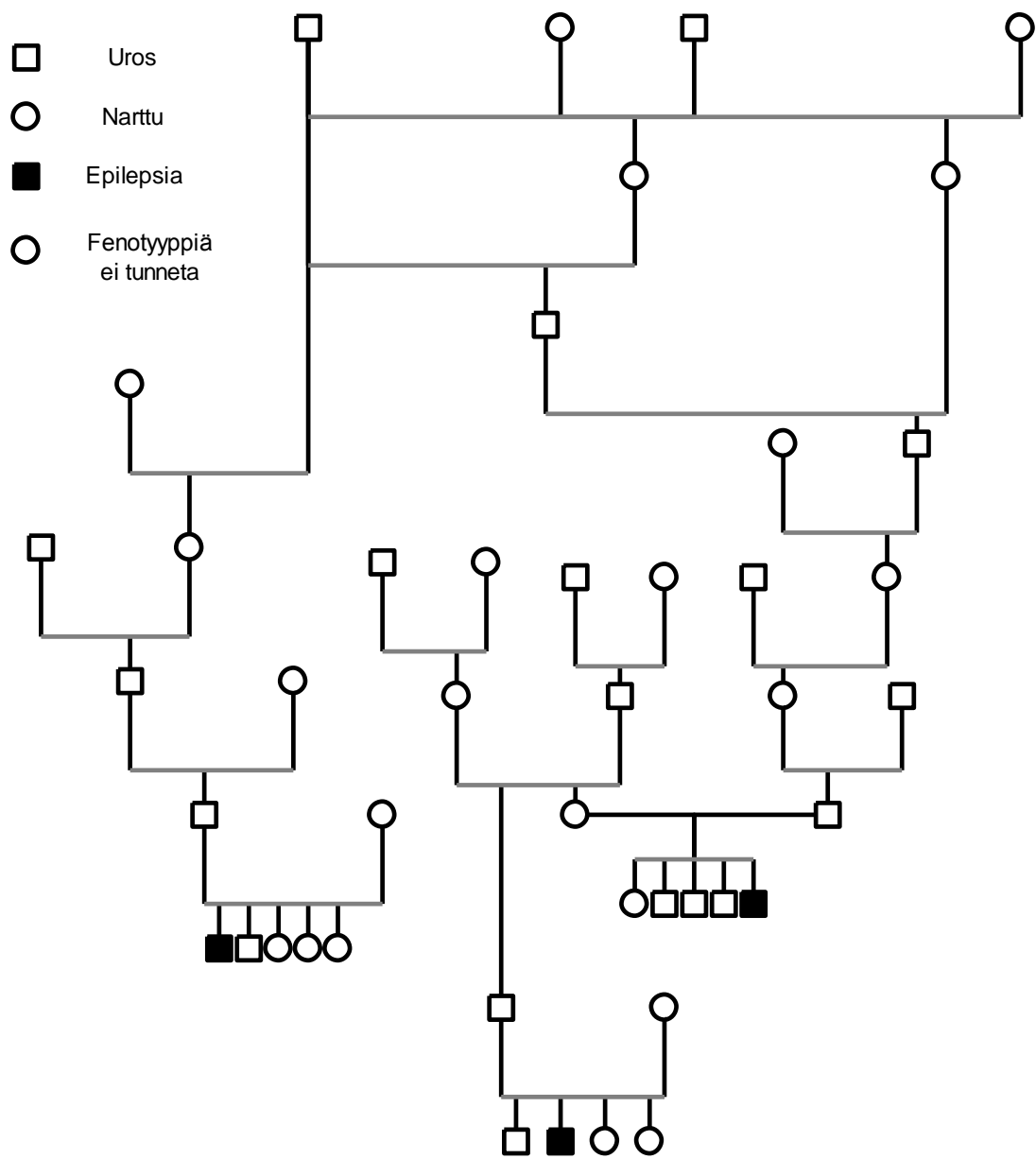
Kyselyyn osallistuneista koirista epilepsialääkitys oli 50 % koirista (15/30). 37 % (11/30) koirista ei ollut epilepsialääkitystä ja 13 % (4/30) omistajista ei ollut vastannut tähän kysymykseen. Lääkkeitä syövästä koirista viidellä (33 %) lääkitys oli poistanut kohtaukset kokonaan, viidellä koiralla lääkitys oli vähentänyt kohtauksia noin puoleen entisestään, yhdellä (7 %) lääkitys oli vähentänyt kohtauksia vähän ja yhdellä koiralla

lääkitys ei ollut vähentänyt kohtausten lukumäärää. Kolme omistajaa (20 %) eivät olleet arvioineet lääkkeen tehoa.

Tutkimuksessa mukana olleista tervueren-rotumuunnoksista laadittiin sukupuu 23 tutkimuksessa mukana olevan tervueren-rotumuunnoksen osalta (Kuva 1). Kuvassa 2 on suurennoksena osa koko tervueren-rotumuunnoksen sukupuusta. Seitsemän ulkomaisen koiran sukutaulutietoja ei otettu sukupuuhun mukaan niiden kaukaisempien sukujuurten takia. Sukupuun perusteella voidaan olettaa tervueren-rotumuunnoksen periytyvän monitekijäisesti, koska muut vaihtoehdot eivät sovi epilepsiaa sairastavien sijaintiin sukupuussa. Dominantissa periytymismallissa sairastuneiden vanhempien tulisi myös olla sairastuneita, mutta näin ei nyt vaikuta olevan. Tosin kaikkien fenotyyppiä ei tunneta. Resessiivisessä periytymisessä pentueissa tulisi näkyä useampia sairastuneita kuin nyt. Sukupuun perusteella autosomaalisesti dominantti tai resessiivinen periytyminen eivät vaikuta mahdollisilta, vaikka näitä ei voi täysin poissulkea sukupuussa mukana olevien koirien puutteellisten fenotyyppien tuntemisen takia. Ilman selkeää sukupuolipredisposiota sukupuolikromosomiin kytkeytyneet periytymismallit eivät ole todennäköisiä. Mitokondriaalinen periytyminen on myös epätodennäköinen, koska tällöin sairastuneiden tulisi olla yhdessä emälinjassa.



Kuva 1. Sukupuu Tervueren-rotumuunnoksista



Kuva 2. Osa tervueren-rotumuunnoksen sukupuusta

4.3 Groenendael-rotumuunnos

Tulokset on laskettu 44 groenendael-rotumuunnoksen kyselylomakkeen vastausten perusteella. Kyselyyn osallistuneista koirista oli narttuja 66 % (29/44) ja uroksia 34 % (15/44). Kaikista vastanneista koirista 36 % (16/44) oli steriloitu tai kastroidu. Suurimmalla osalla leikkauksella ei ollut vaikutusta kohtauksiin, mutta neljän omistajan mukaan sterilointi ja yhden omistajan mukaan kastroidu vähensi kohtauksia. Yhdellä koiralla kastroidu oli lisännyt kohtauksia. Koirien iät tutkimuksen tekohetkellä vaihtelivat 3,8 vuodesta 14 vuoteen ja mediaani-ikä oli 9 vuotta. Sisäkoiria oli 66 % (29/44) ja sekä ulkona että sisällä asuvia koiria oli 20 % (9/44). 14 % (6/44) kyselylomakkeista ei oltu vastattu tähän kysymykseen.

Kohtausten alkamisikä vaihteli 11 kuukaudesta 7,5 vuoteen. Keskiarvoalkamisikä ja mediaani olivat 3 vuotta. Mediaani koirien kohtauksista yhteensä oli 13 ja kohtauksien yhteismäärä vaihteli kahdesta sataan. Mediaani kohtauksista vuodessa oli 4 kohtausta vuodessa vaihteluvälillä 1-1095 kohtausta vuodessa (kolme kohtausta päivässä). Jos huomioon ei oteta kahta joukosta hyvin poikkeavaa tulosta, joita olivat yksi kohtaus päivässä ja kolme kohtausta päivässä, saadaan keskiarvoksi 11 kohtausta vuodessa vaihteluvälillä 1-72 kohtausta vuodessa (kuusi kohtausta kuukaudessa). Kohtausten kesto ja voimakkuus sairauden alkuvaiheen jälkeen olivat pysyneet samana 14 koiralla (32 %), lisääntyneet 12 koiralla (27 %) ja vähentyneet 11 koiralla (25 %).

Kysyttäessä mahdollisista kohtauksille altistavista tekijöistä, omistajista 34 % (15/44) ei ollut havainnut mitään altistavia tekijöitä. 30 % (13/44) omistajista piti koiran kokemaa stressiä kohtauksille altistavana tekijänä. Omistajista 45 % (20/44) pystyi mielestään ennustamaan kohtauksen alkamisen. Tyypillisimmät kohtauksen alkamisoireet olivat omistajien läheisyyteen hakeutuminen, levottomuus, huono olo ja kuolaaminen. Tyypillisimmin kohtaukset alkoivat koiran ollessa levossa.

Groenendael-rotumuunnosten kohtauksissa esiintyi erityisesti raajojen ja niskan jäykistymistä, kaatumista, lihasten ja raajojen nykimistä, yleistä tärinää sekä kuolaamista ja tuijottavaa katsetta (yli 20 aina-vastausta). Seuraavaksi eniten esiintyi alleen virtsaamista, pelkoa, hakeutumista ihmisten läheisyyteen sekä hetkellistä

tajunnan menetystä (yli 10 aina-vastausta). Jonkin verran esiintyi pään kääntämistä johonkin suuntaan, kasvolihasien nykimistä, asennon vaihtamista, hetkellistä tajunnan menettämistä, pureskelua sekä törmäilemistä (yli 5 aina-vastausta).

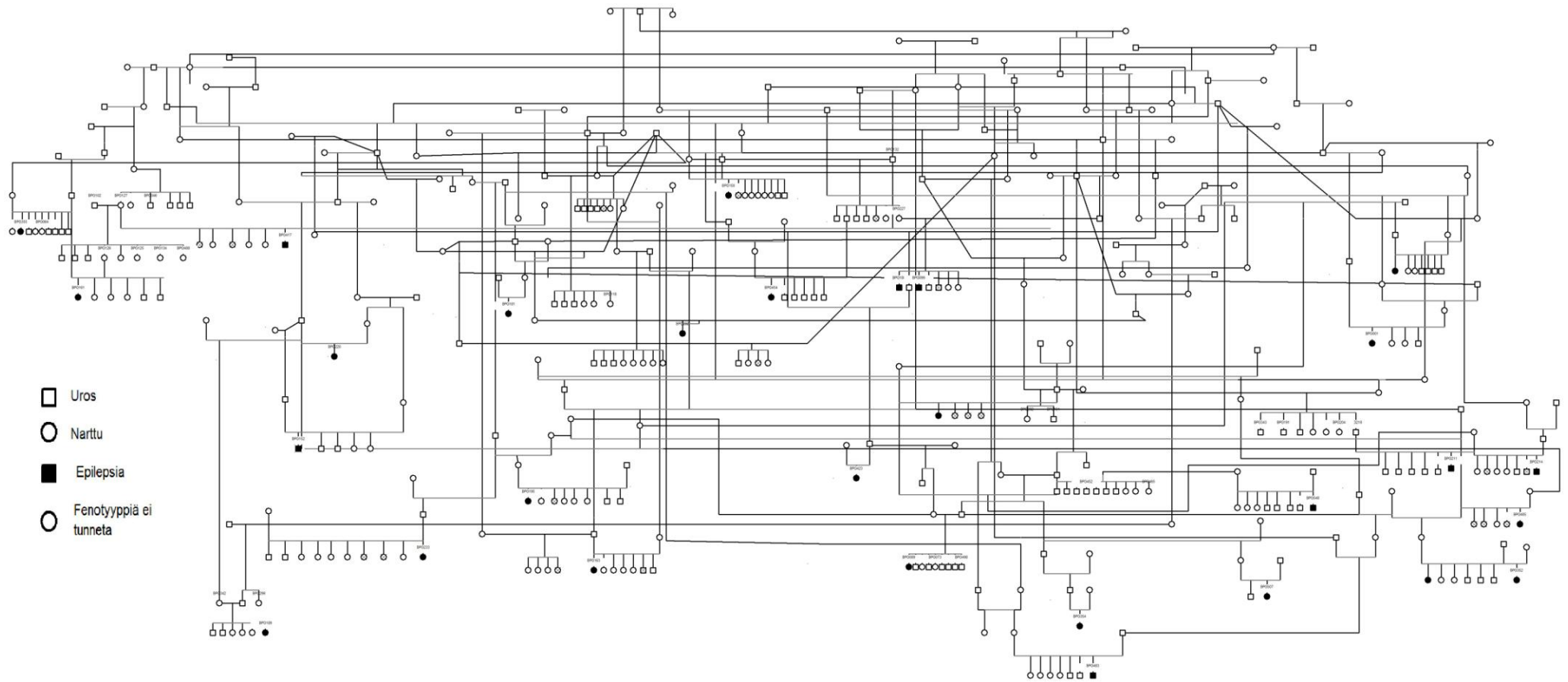
Paikallisalkuiseksi sekundäärisesti yleistyneeksi kohtaukseksi luokiteltiin 48 % (21/44) groenendaalien kohtauksista ja yleistyneeksi 52 % (23/44) kohtauksista. 13 koiralla (30 %) oli ilmennyt useampi kuin yksi kohtaus vuorokauden sisällä. Omistajista 77 % (34/44) oli sitä mieltä, että he saivat koiraansa kontaktin kohtauksien aikana, 20 % (9/44) omistajista ei mielestään saanut kontaktia. Yhdessä lomakkeessa ei oltu vastattu tähän kysymykseen. Kohtauksien kestoajan mediaani oli neljä minuuttia vaihdellen 1-26 minuutin välillä.

Kohtauksen jälkeen yleisintä oli, että koira palautui normaaliksi alle viidessä minuutissa tai 5-15 minuutissa. Seuraavaksi yleisintä oli, että palautumiseen meni 30–60 minuuttia. Kahdella koiralla palautuminen normaaliksi kohtauksen jälkeen kesti yli 6 tuntia. Kohtauksen jälkeen omistajat kuvailivat koiriaan yleisemmin väsyneiksi. Seuraavaksi yleisintä oli, että koira halusi juoda ja mennä ulos kohtauksen jälkeen. Muutamat koirat oksensivat kohtauksen jälkeen.

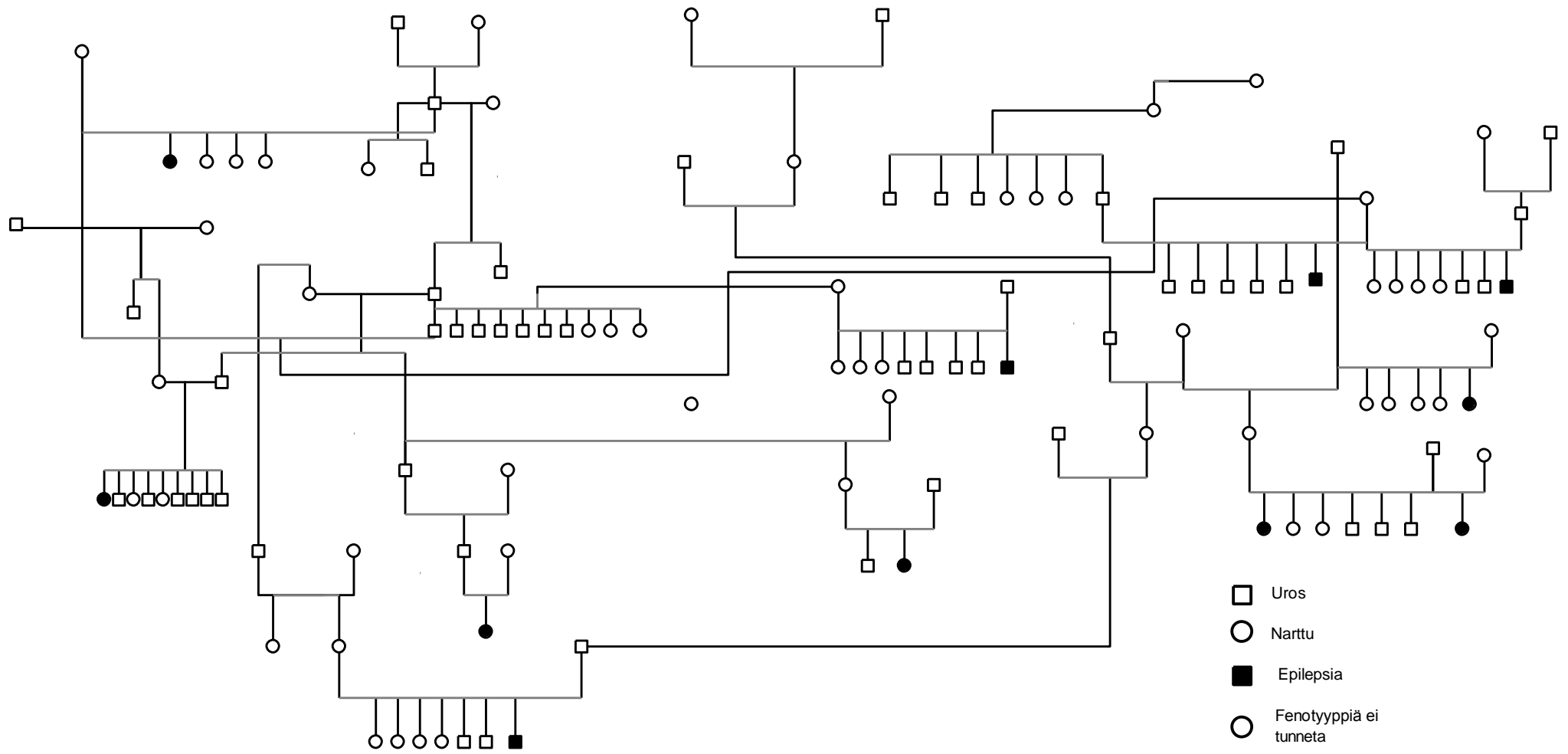
Kyselyyn osallistuneista koirista epilepsialääkitys oli 21 koiralla (48 %). Lääkkeitä syövästä koirista viidellä (24 %) lääkitys oli poistanut kohtaukset kokonaan, yhdeksällä (43 %) lääkitys oli vähentänyt kohtauksia ja yhdellä koiralla (5 %) lääkitys ei ollut vähentänyt kohtausten lukumäärää. Omistajista kuusi (28 %) ei ollut arvioinut lääkkeen tehoa. Koiralla, jolla lääkitys ei ollut vähentänyt kohtausten lukumäärää, lääkitys oli kuitenkin lieventänyt kohtauksia.

Tutkimuksessa mukana olleista groenendael-rotumuunnoksista laadittiin sukupuut 35 koiran osalta. Tutkimuksessa mukana olevat belgialaiset groenendael-rotumuunnoksista muodostettiin kaksi sukupuuta ja loput suomalaiset ja ruotsalaiset groenendael-rotumuunnokset muodostivat yhden sukupuun (kuva 3). Yhdeksän koiran sukutaulutietoja ei saatu mukaan, koska niiden belgialaiset sukujuuret olivat liian kaukana muiden tutkimuksessa mukana olevien koirien sukujuurista. Kuvassa 4 näkyy tarkemmin osa kuvan 3 sukupuuta. Laadittujen sukupuiden perusteella voidaan olettaa, että groenendael-rotumuunnoksilla epilepsia periytyy monitekijäisesti. Sukupuissa ei

näy viitteitä autosomaalisesti dominantista tai resessiivisestä periytymisestä. Ilman selkeää sukupuolipredisposiota sukupuolikromosomiin kytkeytyneet periytymismallit eivät ole todennäköisiä. Samoin mitokondriaalinen periytyminen on epätodennäköinen vaihtoehto.



Kuva 3. Sukupuuroenendael-rotumuunnoksista



Kuva 4. Osa groenendael-rotumuunnoksen sukupuusta

4.4 Malinois-rotumuunnos

Yhteenveto on tehty viiden malinois-rotumuunnoksen kyselylomakkeen vastausten perusteella. Kyselyyn osallistuneista koirista kaksi oli kastroituja uroksia (40 %) ja kolme sterilioimattomia narttuja (60 %). Koirien iät tutkimuksen tekohetkellä vaihtelivat 5 vuodesta 13 vuoteen ja koirien mediaani-ikä oli 9 vuotta. Kolme koirista oli sisäkoiria ja kaksi sekä ulko- että sisäkoiria. Kohtausten alkamisikä vaihteli 6 kuukaudesta 5,8 vuoteen ja kohtausten alkamisiän mediaani oli 2,5 vuotta. Mediaani kohtauksista kaiken kaikkiaan oli neljä kohtausta ja vaihteluväli 3-6 kohtausta yhteensä. Mediaani kohtauksista vuodessa oli kaksi kertaa vuodessa ja vaihteluväli 2-3 kertaa vuodessa.

Kohtausten kesto ja voimakkuus olivat pysyneet samana yhdellä koiralla (20 %), lisääntyneet kahdella koiralla (40 %) ja vähentyneet kahdella koiralla (40 %). Useampi kuin yksi kohtaus vuorokauden sisällä oli ollut yhdellä koiralla (20 %). Omistajista kaksi (40 %) oli sitä mieltä, että he saivat koiraansa kontaktin kohtauksen aikana. Kohtausten kestoajan mediaani oli 6,5 minuuttia vaihdellen 3-10 minuutin välillä.

Omistajista kaksi (40 %) pystyi mielestään ennustamaan kohtauksen alkamisen. Tyypillisin kohtauksen alkamisoire oli, että koira haki kontaktia omistajaansa. Malinoisien kohtauksissa esiintyi erityisesti raajojen ja niskan jäykistymistä, kaatumista sekä asennon vaihtamista (4-5 aina-vastausta). Seuraavaksi eniten esiintyi lihasten ja raajojen nykimistä, yleistä tärinää, pään kääntämistä johonkin suuntaan, kuolaamista, silmän mustuaisten laajenemista, tuijottamista sekä ihmisten läheisyyteen hakeutumista (2-3 aina-vastausta). Hieman esiintyi kasvolihasten nykimistä, pureskeluliikkeitä ja hetkellistä sokeutumista (1 aina-vastaus).

Yleistyneeksi kohtaukseksi luokiteltiin 80 % (4/5) malinois-rotumuunnosten kohtauksista, mutta kyselylomakkeiden perusteella ei ollut mahdollista määrittää olivatko kohtaukset paikallisalkuisia sekundäärisesti yleistyneitä vai primaarisesti yleistyneitä. Paikallisiksi kohtauksiksi luokiteltiin 20 % (1/5) kohtauksista.

Kohtauksen jälkeen kaksi koirista (40 %) palautui normaaliksi 5-15 minuutissa. Yksi koira (20 %) käyttäytyi normaalisti heti kohtauksen jälkeen, yksi palautui normaaliksi alle viidessä minuutissa ja yhdellä kesti palautumisessa 1-2 tuntia. Kohtauksen jälkeen

omistajat kuvailivat koiriaan väsyneiksi. Kohtauksen jälkeen koirat myös yleisesti tahtoivat juoda sekä mennä ulos.

Kyselyyn osallistuneista koirista epilepsialääkitys oli kahdella koiralla (40 %). Lääkkeitä syövästä koirista yhdellä lääkitys oli poistanut kohtaukset kokonaan. Toinen omistaja ei ollut vastannut tähän kysymykseen.

5 POHDINTA

Aiempien tutkimusten mukaan belgianpaimenkoirien ja erityisesti tervueren- ja groenendael-rotumuunnosten, epilepsia on perinnöllistä paikallista epilepsiaa, jossa ilmenee paikallisia kohtauksia joko sekundäärisen yleistymisen kera tai ilman sekä primaarisia yleistyneitä kohtauksia (Berendt ym. 2008, 2009). Tässä tutkimuksessa mukana olevien belgianpaimenkoirien epilepsiakohtauksista 47 % luokiteltiin paikallisalkuisiksi sekundäärisesti yleistyneiksi kohtauksiksi, 47 % primarisesti yleistyneiksi ja vain 6 % paikallisiksi kohtauksiksi. Tervueren-rotumuunnoksella esiintyi paikallisia kohtauksia 13 %, kun taas groenendael-rotumuunnoksen koirilla ei esiintynyt lainkaan paikallisia kohtauksia ilman toissijaista yleistymistä. Groenendalien kohtauksista 52 % luokiteltiin primarisesti yleistyneiksi kohtauksiksi, kun taas tervuereneilla primarisesti yleistyneitä kohtauksia ilmeni 33 % koirista. On kuitenkin huomioitava, että nyt primarisesti yleistyneiksi kohtauksiksi luokitellut voivat myös olla paikallisalkuisia, joissa omistaja ei vain ole havainnut kohtauksen paikallista alkua. Kohtauksien luokittelu perustui tässä tutkimuksessa omistajien subjektiiviseen arvioon. Tutkimuksen yleisimmät kohtauksen alkamisoireet olivat koiran omistajan läheisyyteen hakeutumisen lisäksi koiran levottomuus ja kuolaaminen, jotka viittaavat paikallisalkuiseen kohtaukseen. Malinoisien pieni otoskoko ei ole riittävä arvioimaan kohtaustyyppien ilmenemistä tällä rotumuunnoksella. Pohdinnan lopussa olevaan taulukkoon 3 on koottu tulokset tutkimuksen kaikista koirista yhteensä sekä eri rotumuunnoksista.

Kohtauksien luokittelua ihmisillä on uudistettu viime vuosina, niin että paikallisia kohtauksia ei enää luokitella yksinkertaisesti tai kompleksisiin, ja lisäksi luokittelun tarvetta tulisi harkita aina tapauskohtaisesti. Paikallisissa kohtauksissa mahdollisesti havaittava tajunnan tason aleneminen vahvistaa oletusta siitä, että kyseessä on todellakin epileptinen kohtaus. Näin ollen koirilla on edelleen hyvä arvioida tajunnan tasoa kohtauksien luokittelussa. Tämä onkin yleinen käytäntö eläinlääketieteessä. Tässä tutkimuksessa koirilla ilmeni tajunnan tason alenemista 70 % tutkimukseen osallistuneista koirista, mikä selittyy primarisesti tai sekundaarisesti yleistyneiden

kohtauksien suurella määrällä. Lopuissa voi olla myös kyse siitä, että omistaja ei ole osannut arvioida koiran tajunnan tason alenemista.

Paikallisissa kohtauksissa belgianpaimenkoirilla on aiemmin ilmennyt ataksiaa, ryömimistä, huojumista, pelkoa, syljen erittämistä, huomionhakemista ja hämmentymistä (Berendt ym. 2008). Tämän tutkimuksen mukaan paikallisissa kohtauksissa esiintyi pään kääntämistä johonkin suuntaan, niskan ja raajojen jäykistymistä, kuolaamista, tajunnan hetkellistä menetystä ja pelkoa.

Tässä tutkimuksessa kohtauksien alkamisiän mediaani vastasi melko hyvin aiempia tutkimuksia. Stressin ja sukupuolihormonien uskotaan olevan altistavina tekijöinä belgianpaimenkoirien epilepsiassa (Berendt ym. 2008, Oberbauer ym. 2010). Tässä tutkimuksessa havaittiin 37 % omistajista arvioineen stressin mahdolliseksi kohtauksille altistavaksi tekijäksi ja 10 % uskoi seksuaalisen aktiivisuuden vaikuttavan kohtauksien syntyyn. Sukupuolella ei ole aiemmin todettu olevan vaikutusta epilepsian esiintymisessä belgianpaimenkoirilla (Oberbauer ym. 2010) eikä tässä tutkimuksessa ilmennyt viitteitä sukupuolipredisposiosta.

Aiempien tutkimusten mukaan noin 60 % koirista vastaa epilepsialääkitykseen (Podell 1998). Belgianpaimenkoirien vaste epilepsialääkitykseen vaikuttaa hyvältä tämän tutkimuksen perusteella, koska lääkitys oli postanut kohtaukset kokonaan tai vähentänyt niiden esiintymistä melkein 70 % epilepsialääkitystä saavista koirista.

Tutkimuksen yleisin kohtauksen alkamisoire oli koiran hakeutuminen omistajan läheisyyteen. Yleisin oire kohtauksen aikana oli niskan ja raajojen jäykistyminen. Suurin osa koirista palautui normaaliksi alle 15 minuutissa. Tyypillisin oire kohtauksen jälkeen oli väsymys. Rotumuunnosten välillä ei muuten ollut juuri eroja paitsi, että tervueren-rotumuunnoksen yleisin oire kohtauksen aikana oli lihasten nykiminen. Terveueren-rotumuunnoksen kohtaustiheys oli selvästi korkeampi kuin groenendaeilla. Kohtaustiheyden mediaani oli tervuereneilla 12 kertaa vuodessa, kun taas groenendaeilla mediaani oli neljä kertaa vuodessa.

Jatkotutkimuksia rotumuunnosten epilepsian kohtaustyyppien eroista olisi mielenkiintoista tehdä, koska nyt tervuereneilla esiintyi enemmän paikallisia kohtauksia kuin groenendaeilla ja tervuerenien kohtaustiheys vaikutti korkeammalta. Olisi myös

kiinnostavaa tutkia, miten malinois- ja laekenois-rotumuunnosten epilepsia ilmenee, koska nyt malinoisien määrä tutkimuksessa oli liian pieni kunnan kuvan saamiseen. Toisaalta tämä voi kertoa siitä, että malinoiseilla ei esiinny epilepsiaa samoissa mittasuhteissa kuin tervueren- ja groenendael-rotumuunnoksilla. Laekenois-rotumuunnos on niin harvinainen Suomessa, että yhtäkään koira ei saatu tutkimukseen mukaan.

Kyselylomakkeiden vastaukset perustuivat omistajien subjektiivisiin arvioihin, joka vaikuttaa tulosten luotettavuuteen vaikeuttamalla vastauksien tulkintaa. Tutkimuksen luotettavuutta parannettiin soittamalla omistajille lisätarkennuksia, jos kyselylomakkeissa ilmeni epäselvyyksiä tai ristiriitaisuuksia, kuten esimerkiksi jos koiran kohtaukset vaikuttivat yleistyneiltä, mutta koira ei ollut kaatunut kohtauksen aikana. Tutkimukseen mukaan valituilta koirilta vaadittiin myös kliiniset tutkimukset, jos koira ei täyttänyt tutkimuksen inkluusiokriteereitä, jotta voitiin poissulkea muut kohtauksia aiheuttavat tekijät kuin epilepsia. Vapaasti kirjoitettujen vastausten tulkinta oli osittain haastavaa ja vaikeaa muuttaa tilastollisiksi luvuiksi. Jos omistaja ei ollut vastannut johonkin kysymykseen, tulkittiin tässä tutkimuksessa niin, että omistaja ei ole osannut vastata, koska kyseistä vaihtoehtoa ei ollut kyselylomakkeessa nyt mukana. Jatkotutkimuksissa voisi olla hyvä lisätä kyselylomakkeeseen ”en osaa sanoa” -vaihtoehto.

Belgianpaimenkoiran idiopaattisen epilepsian periytymismallin uskotaan olevan resessiivisesti polygeeninen (Oberbauer ym. 2010). Tässä tutkimuksessa oletetaan belgianpaimenkoiran epilepsian periytyvän monitekijäisesti. Jotta voitaisiin varmasti päätellä epilepsian periytymismalli, tulisi kaikkien sukupuussa mukana olevien koirien fenotyyppi tuntea. Nyt tiedetään vain osan fenotyyppi eli niiden sairastuneiden, jotka ovat mukana tässä tutkimuksessa. Nyt voidaan vain osaksi päätellä periytymistapaa poissulkemismenetelmällä. Laaditun sukupuun perusteella voidaan päätellä, että tervueren- ja groenendael -rotumuunnosten epilepsia ei periydy dominantisti, koska tällöin sairastuneita koiria tulisi olla joka sukupolvessa. Resessiivistä periytymismallia ei voida poissulkea, kun ei tunneta kaikkien sukupuun koirien fenotyyppiä, mutta todennäköisesti yhdessä pentueessa tulisi olla enemmän sairastuneita kuin nyt, jos kyseessä olisi resessiivinen periytyminen. Sukupuolikromosomiin kytkeytyneet periytymismallit eivät ole todennäköisiä belgianpaimenkoiralla, koska tällöin epilepsian

esiintymisessä tulisi ilmetä sukupuolipredisposiota. Jotta voitaisiin selvittää belgianpaimenkoiran periytymismalli varmasti, tarvittaisiin lisätutkimuksia, jossa tunnettaisiin tutkimuksen kaikkien koirien fenotyyppi.

Viime vuonna löydetty geenimuunnos belgianpaimenkoiralla vaikuttaa Seppälän ym. (2012) tutkimuksen mukaan olevan monimuotoinen ja lisätutkimuksia tarvitaan tarkan mutaation selvittämiseksi. Näiden lisätutkimuksien tavoitteena olisi kehittää DNA-testi belgianpaimenkoirien rotujalostuksen tueksi ja samalla tuoda lisätietoa ihmisten idiopaattisen epilepsian tutkimukselle.

Taulukko 3. Tulosten vertailu rotumuunnoksittain

	Kaikki	Tervueren	Groenendael	Malinois
Yhteensä koiria	79	30	44	5
Uroksia	43% (34)	57% (17)	34% (15)	40% (2)
Narttuja	57% (45)	43% (13)	66% (29)	60% (3)
Ikä med (vaihteluväli)	7,8v (1,8-14,5)	7,5v (1,8-14,5)	9v (3,8-14)	9v (5-13)
Kohtausten alkamisikä med (r)	2,5v (3kk-7,5v)	2,4v (4kk-5v)	3v (11kk-7,5v)	2,5v (6kk-5,8v)
Kohtauksia yhteensä med (r)	8 (2-100)	11 (1-40)	13 (2-100)	4 (3-6)
Kohtauksia vuodessa med (r)	4 (0,5-72)	12 (0,5-30)	4 (1-72)	2 (2-3)
> 1 kohtaus/ 24 h	33% (26)	40% (12)	30% (13)	20% (1)
Kohtausten kesto med (r)	3,5min (0,5-26)	3min (0,5-20)	4min (1-26)	6,5min (3-10)
Kohtausten kesto ja voimakkuus:				
lisääntynyt	23% (18)	13% (4)	27% (12)	40% (2)
pysynyt samana	32% (25)	30% (10)	32% (14)	20% (1)
vähentynyt	23% (18)	17% (5)	25% (11)	40% (2)
Kohtauksen alun ennustaminen	43% (34)	36% (11)	45% (20)	40% (2)
Kohtauksen alkamisoireet	läheisyyteen hakeutuminen, levottomuus, kuolaaminen	läheisyyteen hakeutuminen, levottomuus,	läheisyyteen hakeutuminen, levottomuus, pahoinvointi, kuolaaminen	läheisyyteen hakeutuminen
Kohtauskuva/ yleisimmät oireet kohtauksen aikana	raajojen ja niskan jäykistyminen, kaatuminen, lihasten nykiminen, kuolaaminen	lihasten nykiminen, kuolaaminen, kaatuminen	raajojen ja niskan jäykistyminen, kaatuminen, lihasten ja raajojen nykiminen, yleinen tärinä	raajojen ja niskan jäykistyminen, kaatuminen, asennon vaihtaminen
Kohtaustyyppi				
Paikallisalkuinen yleistynyt	47% (37)	53% (16)	48% (21)	
Yleistynyt	47% (37)	33% (10)	52% (23)	80% (4)
Paikallinen	6% (5)	13% (4)		20% (1)
Kontakti kohtauksen aikana	70% (57)	73% (22)	77% (34)	40% (2)
Palautuminen kohtauksen jälkeen	51% (41) <15min	50% (15) <15min	57% (25) <15min	51% (41) <15min
Kohtauksen jälkeiset oireet	väsymys, juominen, levottomuus	väsymys, juominen, levottomuus	väsymys, juominen, levottomuus	väsymys, levottomuus
Epilepsialääkitys	48% (38)	50% (15)	48% (21)	40%/ 2
lääkitys lopettanut kohtaukset	29% (11)	33% (5)	25% (5)	50% (1)
lääkitys vähentänyt kohtauksia	40% (15)	40% (6)	43% (9)	
lääkityksellä ei vaikutusta	5% (2)	7% (1)	5% (1)	

6 KIRJALLISUUSLUETTELO

6.1 Artikkelit

Abitbol M, Thibaud JL, Olby NJ, Hitte C, Puech JP ym. A canine arylsulfatase G (ARSG) mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Proc Natl Acad Sci* 2010, 107(33): 14775–14780.

Awano T, Katz ML, O'Brien DP, Sohar I, Lobel P ym. A frame shift mutation in canine TPP1 (the ortholog of human CLN2) in a juvenile dachshund with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab* 2006, 89(3): 254–260.

Awano T, Katz ML, O'Brien DP, Taylor JF, Evans J ym. A mutation in the cathepsin D gene (CTSD) in american bulldogs with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Mol Genet Metab* 2006, 87(4): 341–348.

Berendt M, Hogenhaven H, Flagstad A. ja Dam M. Electroencephalography in dogs with epilepsy: similarities between human and canine findings. *Acta Neurologica Scandinavica* 1999, 99: 276-283.

Berendt M, Gredal H, Pedersen L.G, Alban L. ja Alving, J. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *J Vet Intern Med* 2002, 16: 262-268.

Berendt M, Gulløv CH, Christensen SL, 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. (2008) *Acta Vet Scand* 50: 51.

Berendt M, Gredal H, Ersboll K. A. ja Alving, J. Premature Death, Risk Factors, and Life Patterns in Dogs with Epilepsy. *J Vet Intern Med* 2007, 21: 754-759.

Berendt M, Gulløv C.H. ja Fredholm M. Focal epilepsy in the Belgian shepherd: evidence for simple Mendelian inheritance. *Journal of Small Animal Practice* 2009, 50: 655-661.

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Mosh SL, Nordli D, Plouin P, Scheffer IE. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 2010, 51:676–685.

Berg AT. ja Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. Critical review and invited commentary. *Epilepsia* 2011, 52(6): 1058–1062.

Bielfelt S.W, Redman H.C. ja McClellan R.O. Sire- and sex-related differences in rates of epileptiform seizures in purebred beagle dog colony. *Am J Vet Res* 1971, 32: 2039-2048.

Casal M.L, Munuve R.M, Janis A, Werner P. ja Henthorn P.S. Epilepsy in Irish Wolfhounds. *J Vet Intern Med* 2006, 20: 131-135.

Chandler K. Canine epilepsy: What can we learn from human seizure disorders? *The Veterinary Journal* 2005.

Cunningham J.G. ja Farnback G.C. Inheritance and idiopathic canine epilepsy. *J Am Anim Hosp Assoc* 1988, 24: 421-424.

Ekenstedt K.J, Patterson E.E, Minor K.M. ja Mickelson J.R. Candidate genes for idiopathic epilepsy in four dog breeds. *BMC Genetics* 2011, 12: 38.

Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: report of the ILAE Task Force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001, 42: 796-803.

Famula T.R, Oberbauer A.M. ja Brown K.N. Heritability of epileptic seizures in the Belgian Tervueren. *Journal of Small Animal Practice* 1997, 38: 349-352.

Famula T.R. ja Oberbauer A.M. Reducing the incidence of epileptic seizures in the Belgian Tervueren through selection. *Preventive Veterinary Medicine* 1998, 33: 251-259.

Famula T.R. ja Oberbauer A.M. Segregation analysis of epilepsy in the Belgian Tervueren dog. *Veterinary Record* 2000, 147: 218-221.

Farias FH, Zeng R, Johnson GS, Wininger FA, Taylor JF ym. A truncating mutation in ATP13A2 is responsible for adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis in tibetan terriers. *Neurobiol Dis* 2011, 42(3): 468–474.

Hall S.J ja Wallace M.E. Canine epilepsy: a genetic counseling program for keeshonds. *Veterinary Record* 1996, 138: 358-360.

Hülsmeier V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C. ja Fischer A. Epilepsy in Border Collies: Clinical Manifestation, Outcome, and Mode of Inheritance. *J Vet Intern Med* 2010, 24: 171-178.

Jaggy A, Faissler D, Gaillard C, Srenk P. ja Graber H. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *Journal of Small Animal Practice* 1998, 39: 275-280.

Jokinen T.S, Metsähonkala L, Bergamasco L, Viitmaa R, Syrjä P, Lohi H, Snellman M, Jeserewics S. ja Cizinauskas S. Benign familial juvenile epilepsy in Lagotto Romagnolo dogs. *J Vet Intern Med* 2007, 21: 464-471.

Kathmann I, Jaggy A, Busato A, Bartschi M. ja Gaillard C. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *Journal of Small Animal Practice* 1999, 40: 319- 325.

Katz ML, Farias FH, Sanders DN, Zeng R, Khan S ym. A missense mutation in canine CLN6 in an australian shepherd with neuronal ceroid lipofuscinosis. *J Biomed Biotechnol* 2011: 198042.

Katz ML, Khan S, Awano T, Shahid SA, Siakotos AN ym. A mutation in the CLN8 gene in english setter dogs with neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2005, 327(2): 541–547.

Knowles K. Idiopathic Epilepsy. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 1998, Vol 13, No 3: 144-151.

Licht B.G. Classification of Canine Seizures. Prepared by the Poodle Epilepsy Project at Florida State University 2001, 1-13.

Licht B.G, Licht M.H, Harper K.M, Lin S, Curtin J.J, Hyson L.L. ja Willard K. Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures 2002, *Epilepsy & Behavior* 3, 460-470.

Lindblad-Toh K, Wade CM, Mikkelsen TS, Karlsson EK, Jaffe DB, Kamal M. ym. Genome sequence, comparative analysis and haplotype structure of the domestic dog. *Nature* 2005, 438: 803–819.

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. ja Minassian B.A. Expanded Repeat in Canine Epilepsy. *Science* 2005, Vol 307: 81.

March P. A. Seizures: Classification, Etiologies and Pathophysiology. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 1998, Vol 13, No 3: 119-131.

Melville SA, Wilson CL, Chiang CS, Studdert VP, Lingaas F ym. A mutation in canine CLN5 causes neuronal ceroid lipofuscinosis in border collie dogs. *Genomics* 2005, 86(3): 287–294.

Morita T, Shimada A, Takeuchi T, Hikasa Y, Sawada M, Ohiwa S, Takahashi M, Kubo N, Shibahara T, Miyata H. ja Ohama E. Cliniconeuropathologic findings of familial frontal lobe epilepsy in Shetland sheepdogs. *Canadian Journal of Veterinary Research* 2002, 66: 35-41.

Nielen A.L, Janss L.L. ja Knol B.W. Heritability estimations for diseases, coat color, body weight, and height in a birth cohort of Boxers. *Am J Vet Res* 2001, 62 (8): 119-206.

Oberbauer A.M, Grossman D.I, Irion D.N, Schaffer A.L, Eggleston M.L. ja Famula T.R. The genetics of epilepsy in the Belgian Tervueren and sheepdog. *Journal of Heredity* 2003, 94: 57-63.

Oberbauer A.M, Belanger J.M, Grossman D.I, Regan K.R. ja Famula T.R. Genome-wide linkage scan for loci associated with epilepsy in Belgian shepherd dogs. *BMC Genetics* 2010, 11: 35.

Patterson E.E, Mickelson J.R, Da, Y, Roberts M.C, McVey A.S, O'Brien D.P, Johnson G.S. ja Armstrong J. Clinical Characteristics and Inheritance of Idiopathic Epilepsy in Vizslas. *J Vet Intern Med* 2003, 17: 319-325.

Patterson E.E, Armstrong J, O'Brien D.P, Roberts M.C, Johnson G.C. ja Mickelson J.R. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English Springer Spaniels. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005, 226: 54-58.

Podell M. Antiepileptic Drug Therapy. *Clinical techniques in Small Animal Practice* 1998, 13 (13): 185-192.

Sanders DN, Farias FH, Johnson GS, Chiang V, Cook JR. A mutation in canine PPT1 causes early onset neuronal ceroid lipofuscinosis in a dachshund. *Mol Genet Metab* 2010, 100(4): 349–356.

Seppälä E.H, Jokinen T.S, Fukata M, Fukata Y, Webster M.T, Karlsson E.K, Kilpinen S.K, Steffen F, Dietschi E, Leeb T, Eklund R, Xiaochu Z, Rilstone J, Lindblad-Toh K, Minassian B.A ja Lohi H. LGI2 Truncation Causes A Remitting Focal Epilepsy in Dogs, *PLoS Genetics* 2011, 7: 7.

Seppälä EH, Koskinen LLE, Gulløv CH, Jokinen P, Karlskov-Mortensen P, Bergamasco L, Baranowska Körberg I, Cizinauskas S, Oberbauer AM, Berendt M, Fredholm M, Lohi H. Identification of a novel idiopathic epilepsy locus in Belgian Shepherds. *PLoS ONE* 7(3): e33549. doi:10.1371/journal.pone.0033549. 2012, <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0033549>. Haettu 9.3.2013.

Srenk P, Jaggy A, Gaillard C, Busato A, Horin P. Genetic basis of idiopathic epilepsy in the golden retriever. *Tierarztl Prax* 1994, 22(6): 574-8.

van der Velden M. Fits in Tervueren Shepherd dogs: a presumed hereditary trait. Journal of Small Animal Practice 1968, 9: 63-70.

Weissl J, Hülsmeier V, Brauer C, Tipold A, Koskinen LL, Kyöstiä K, Lohi H, Sauter-Louis C, Wolf M, Fischer A. Disease progression and treatment response of idiopathic epilepsy in Australian Shepherd dogs. J Vet Intern Med 2012, 26(1): 116-25.

6.2 Kirjat

Cóte E. Clinical Veterinary Advisor. Dogs and Cats. Second edition. Mosby, USA 2011: 1009-1010.

Platt S.R. ja Olby N.J. BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology. 3. p. British Small Animal Veterinary Association, UK 2004: 97-111.

Strachan T. ja Read A.P. Human Molecular Genetics 3. Garland Publishing, USA 2004: 102-106.

Thomas W.B. (toim.) Idiopathic Epilepsy in Dogs and Cats 2010, Vol 40, No 1: 161-179. Teoksessa: Saunders W.B. Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice. Diseases of the Brain.

6.3 Muut

Suomen Belgianpaimenkoirayhdistys 2013. <http://www.finbelge.fi/>, haettu 12.3.2013.