

# Epilepsie en andere vreemde neurologische aandoeningen bij de Belgische herder

Dr. Paul Mandigers<sup>1</sup>

## Inleiding

Oktober 2011 is in dit blad een artikel van de hand van mevrouw Evertse verschenen waarin zij verhaalde over haar Tervuerense herder Grando. Bij Grando had ik als dierenarts-specialist kort daarvoor de mogelijke diagnose myoclonische epilepsie gesteld. Juni jl. heeft Thea van Niekerk een uitstekende opsomming gegeven van enkele mogelijkheden aangaande de vreemde neurologische ziektebeelden die bij de Tervuerense herder en Groenendaler gezien worden. Graag ga ik in dit artikel in op de huidige gedachten van mij en mijn collega's aangaande deze aandoeningen.

De afgelopen jaren ben ik als dierenarts-specialist meerdere malen geconfronteerd met diverse Belgische herders met vaak een zeer uiteenlopende neurologisch presentatie.

Een korte opsomming:

- BH-ers met zogenaamde epileptiforme aanvallen.
- BH-ers met na inspanning flauwtes
- BH-ers met na langdurige inspanning ataxie (ongecoördineerd lopen)
- BH-ers met na korte inspanning abnormaal gedrag en soms ataxie
- BH-ers met na inspanning vreemd houderig lopen
- BH-ers met krampbewegingen nadat er iets gebeurde (andere lichtval etc)
- BH-ers die aanvalsgewijs gaan likken over de grond
- BH-ers die aanvalsgewijs gaan braken
- BH-ers die aanvalsgewijs omvallen met of zonder inspanning

Het stuk van Thea van Niekerk gaat hier reeds op in. In dit artikel beschrijf ik eerst de verschillende varianten van epilepsie en probeer dan aan te geven hoe ik als dierenarts-specialist daar nu naar kijk. Helaas moet ik aangeven dat we ondanks al onze groeiende kennis nog steeds veel vragen onbeantwoord moeten laten.

## Epilepsie

Dat epilepsie bij de Belgische herder voorkomt is helaas een gegeven. De meeste mensen kennen het woord goed en weten dat epilepsie een aanval is waarbij abnormale neurale activiteit zich verspreid over de hersenschors. In de meest brede zin van het woord is epilepsie abnormaal gedrag en verminderd bewustzijn wat bij herhaling optreedt. Epilepsie als ziektebeeld wordt veterinair op verschillende manieren ingedeeld. We kunnen het indelen naar vorm en oorzaak. Indien we het indelen naar **oorzaak** kunnen we eenvoudig vier groepen maken:

1. Primaire of idiopathische epilepsie. Deze variant zien we als de erfelijk bepaalde vorm.
2. Reactieve epilepsie. Hierbij wordt de aanval veroorzaakt door iets. Zou je dit 'iets' weg kunnen nemen dan treden de aanvallen niet meer op. Mogelijke oorzaken zijn allerhande stofwisselingsziekten (waaronder nier, leverfalen etc.), intoxicaties maar ook bijvoorbeeld een hoofdtrauma.

---

<sup>1</sup> Dr. P.J.J. Mandigers. [p.j.j.mandigers@uu.nl](mailto:p.j.j.mandigers@uu.nl) Specialist Interne geneeskunde & Europees Veterinair Specialist Neurologie. Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren en het Veterinair Specialistisch Centrum De WagenRenk (Wageningen).

3. Secundaire epilepsie. Hierbij veroorzaakt iets in de hersenen de aanvallen. Dit 'iets' is nu identificeerbaar. Gedacht kan worden aan bijvoorbeeld een infarct, hersentumor etc.
4. Sommige neurologen voegen hier ook nog een cryptogene symptomatische variant aan toe. Hierbij is er een structurele laesie in de hersenen aanwezig die niet weg genomen kan worden maar niet herkenbaar is met de gebruikelijke technieken (MRI/CT scan)

Wanneer we epilepsie indelen naar **vorm** wordt het lastiger. Deels is dat doordat we bij onze huisdieren informatie missen die mensen wel kunnen verstrekken.

Grofweg is de volgende indeling mogelijk een juiste:

**1. Gegeneraliseerde aanvallen.** Hierbij is er abnormale neurale activiteit verspreid over de beide hersenhalften.

1a. De meest herkenbare variant is de zogenaamde **gegeneraliseerde tonisch-clonische aanval**. Hierbij treedt bewustzijnsverlies op. De hond ligt in de regel op zijn zijde, heeft eerst een kramp (strek) fase met de ledematen en hoofd/nek en daarna treedt de clonische fase op waarbij de hond fietsbewegingen maakt. Gedurende de aanval (die seconden tot minuten kan duren) kan de hond vocaal zijn, urine en ontlastingsverlies hebben. In de regel zien we de aanval aankomen. Dit begint met een zogenaamde prodrome (kan dagen duren waarbij de hond anders is: drukker, rustiger etc.). Na deze prodrome treedt het aura op. Een aura duurt seconden tot minuten en hierbij is er al abnormale neurale activiteit in de hersenen (cortex) aanwezig. Dat is bij een prodrome nog niet het geval. Tijdens een aura kan een hond bijvoorbeeld braken, aanhankelijk worden, anders kijken etc. Soms zien we deze twee fasen niet. Dan is het enige wat we zien de ictus. Dat is de fase waarbij tonisch-clonische aanval zichtbaar is. In de regel eindigt een ictus met een zogenaamde post-ictale fase die seconden tot dagen kan duren. Hierbij kan een scala van abnormale zaken gezien worden. De hond kan tijdelijk geheugen verlies hebben, lopen als dronken, soms niet kunnen lopen etc.

1b. Naast deze tonisch-clonische aanval kennen we ook een zogenaamde **tonische aanval**. Deze is gegeneraliseerd (beide hersenhalften zijn betrokken), er is verminderd bewustzijn maar de hond heeft een uitgesproken spierrigiditeit. Er is echter geen clonische fase.

1c. **Clonische aanval**. Hierbij is er geen tonische fase maar uitsluitend een clonische fase. Hierbij is er dus steeds een soort trekkende beweging van de ledematen.

1d. **Atonische aanval**. Hierbij is er kortdurend een plotseling verlies van spiertonus.

1e. **Myoclonale aanval**. Hierbij zien we een kortdurende schokkerige contractie van bijvoorbeeld een spier of een gehele spiergroep. Myoclonale aanvallen kunnen soms getriggerd worden door een externe prikkel (geluid of licht).

1f. **Absences**. Hierbij is er heel kort bewustzijnsverlies. In de regel zien we niet veel meer. Deze aanvallen zijn moeilijk te herkennen bij de hond.

## **2. Focale aanvallen.**

Hierbij maken we een onderscheid in **simpele focale en complexe focale aanvallen**. Kenmerkend is in ieder geval dat slechts een beperkt deel van de hersenen betrokken is bij de abnormale neurale activiteit. Bij de simpele focale aanvallen is er geen bewustzijnsverlies, bij de complexe focale aanvallen wel. Voorbeelden van focale aanvallen zijn de vliegenhappers, ineens gaan likken aan iets, speekselen, bepaalde vormen van braken. Hoe vreemder het gedrag hoe meer we durven te stellen dat het een complexe focale vorm van epilepsie is.

Bij de Engelse Bull en Amerikaanse bulldoggen zien we op jonge leeftijd een aanval waarbij de honden steeds met hun hoofd een horizontale schud beweging maken. Dit wordt door sommige (waaronder de schrijver van dit artikel) gezien als een (complexe?) focale vorm van epilepsie. Echter dit zou ook een vorm van **dyskinesie** kunnen zijn. Dyskinesie is een zogenaamde onwillekeurig optredende beweging. De bron is hierbij een basaal kern (dus niet de hersenschors). In de regel is het kortdurend maar het kan ook langere tijd aanhouden.

### **Epilepsie bij de Belgische herder**

De gegeneraliseerde tonisch-clonische epileptiforme aanvallen zien we relatief veel. Momenteel schat men de frequentie van lijders op enkele procenten. Echter hierbij moet aangegeven worden dat dit per land kan verschillen!

De eerste wetenschappelijke publicatie dateert van 1968.(1) Op basis van zijn werk werd gesteld dat de toen veel voorkomende gegeneraliseerde tonisch-clonische epilepsie erfelijk was. Al of niet dankzij zijn adviezen wisten de fokkers van toen de frequentie fors toe te dringen. Vergelijkbare resultaten zijn beschreven in Amerika(2-6) en meer recent door Mette Berendt en haar groep(7-10). Mijn Deense collega beschreef in 2002 al dat er bij de Belgische herder ook andere varianten dan de tonisch clonische epilepsie voorkomen. Dit zijn mogelijk de Belgische herders die aanvalsgewijs gaan likken over de grond of bijvoorbeeld gaan braken. Het betreft hier waarschijnlijk focale epilepsie. Soms kunnen we redelijk zeker stellen dat het een simpele vorm is, soms dat het complex is. Hoopvol is dat de Deense groep van Berendt op moleculair genetisch niveau verder lijkt te komen.(11, 12) Er is nog geen gen gevonden maar er zijn wel duidelijke associaties voor bepaalde genetische opmaken.

### **De opsomming van vreemde neurologische beelden bij de Belgische herder**

Eind 2000 werd bij Labrador retrievers een beeld gezien waarbij de honden na forse inspanning ataxie vertoonden. De ziekte heet inmiddels Exercise Induced Collapse. Het beeld is goed beschreven door Susan Taylor.(13, 14) Kenmerkend voor deze ziekte is dat de honden vrij snel verzuren terwijl niet aangedane Labradors dit niet of minder snel doen. In 2008 werd de mutatie (in een zogenaamd back-up systeem) voor de ziekte gevonden.(15) In deze periode hebben we meerdere Belgische herders gezien die een vergelijkbaar beeld lieten zien. Echter de honden worden zelden echt spierzwak zoals de Labradors maar vertonen juist een toename van hun spiertonus. Dit zou dus een tonische of clonale vorm van epilepsie kunnen zijn (echter dat zien we niet na inspanning) of toch EIC of wellicht dyskinesie.

De honden die we gezien hebben zijn volledig onderzocht. In de regel werd een volledig hematologisch en klinisch chemisch bloedonderzoek uitgevoerd. Bij alle honden is een inspanningsonderzoek uitgevoerd. Tevens is bij een aantal honden echografisch naar het hart gekeken en hebben we een holter ECG gemaakt. Bij sommige honden is een zogenaamde orgaan zuren analyse (middels urine onderzoek) uitgevoerd. Hierbij kijken we naar afbraakproducten die kunnen wijzen op een specifieke stofwisselingsziekte. Bij geen van alle honden hebben we, behoudens het klassieke verzuren en oplopen van de temperatuur geen afwijkingen gevonden. Al deze honden hebben we geëvalueerd voor de mutatie van EIC en geen van de honden had deze mutatie.

Inmiddels zien we een vergelijkbaar beeld bij de Border collie. Ook deze honden hebben de mutatie niet maar laten wel de kramperigheid zien die ook optreedt bij de Belgische herder. Inmiddels opperen wij dat dit wellicht een beeld is van dyskinesie (zie eerder).

Er wordt dus niet langer in de hoek van EIC gedacht. Helaas is dyskinesie erg moeilijk te onderzoeken maar van alle honden die dit beeld vertonen nemen we bloed af voor isolatie van DNA. Voorlopig delen we alle honden met de volgende beelden:

- BH-ers met na langdurige inspanning ataxie (ongecoördineerd lopen)
- BH-ers met na korte inspanning abnormaal gedrag en soms ataxie
- BH-ers met na inspanning vreemd houderig lopen

voorzichtig in bij de groep dat het mogelijk een inspannings gerelateerde vorm van dyskinesie is.

### **Myoclonale epilepsie?**

Echter inmiddels hebben we ook meerdere Belgische herders gezien die na bijvoorbeeld een fel licht of bepaalde beweging een korte krambeweging lieten zien. Deze honden lijken te lijden aan een myoclonale vorm van epilepsie. Ook is er een hond geïdentificeerd die na het geven van voer een korte periode van slapte en bewustzijnsverlies liet zien. Dit zou een vorm van kataplexie / narcolepsie kunnen zijn.

- BH-ers met krampbewegingen nadat er iets gebeurde (andere lichtval etc.)
- BH-ers die aanvalsgewijs omvallen met of zonder inspanning
- BH-ers met na inspanning flauwttes

### **Conclusie**

Bij de Belgische herder komt epilepsie voor. In dit artikel is aangegeven hoe we epilepsie indelen naar vorm. Van die vormen zien we bij de Belgische herder er enkele (gegeneraliseerde epilepsie, myoclonale epilepsie en focale epilepsie). Er wordt hard gewerkt om de genetische achtergrond van deze vormen te achterhalen. Echter we zien ook andere neurologische ziektebeelden wat mogelijk een variant van dyskinesie is of wellicht toch een vreemde vorm van een epilepsie. Er is geen pasklaar antwoord beschikbaar dus is het noodzakelijk dat we de aandoeningen blijven documenteren en onderzoeken.

### **Plan van aanpak**

Omdat er bij elk ziektebeeld een differentiaal diagnose aanwezig is werken we de honden zoveel (mits zinvol en nuttig) op. Denk hierbij aan het uitsluiten van een onderliggend hartfalen, een andere stofwisselingsziekte etc. Indien de honden geen andere ziekten lijken te hebben beschrijven we de beelden zo uitvoerig als mogelijk en nemen bloed af voor DNA isolatie. Soms kunnen we specifieke behandelingsadviezen geven.

### **Verantwoording:**

Bij de indeling van epilepsie is gevolgd A Practical Guide to Canine and Feline Neurology van Dewey (2003) Blackwell

### Literatuur

1. van der Velden NA. Fits in Tervueren Shepherd dogs: a presumed hereditary trait. The Journal of small animal practice. 1968;9(2):63-70. Epub 1968/02/01.
2. Famula TR, Oberbauer AM, Brown KN. Heritability of epileptic seizures in the Belgian tervueren. The Journal of small animal practice. 1997;38(8):349-52. Epub 1997/08/01.

3. Famula TR, Oberbauer AM. Reducing the incidence of epileptic seizures in the Belgian Tervuren through selection. *Preventive veterinary medicine*. 1998;33(1-4):251-9. Epub 1998/03/21.
4. Famula TR, Oberbauer AM. Segregation analysis of epilepsy in the Belgian tervueren dog. *The Veterinary record*. 2000;147(8):218-21. Epub 2000/09/20.
5. Oberbauer AM, Grossman DI, Irion DN, Schaffer AL, Eggleston ML, Famula TR. The genetics of epilepsy in the Belgian tervuren and sheepdog. *The Journal of heredity*. 2003;94(1):57-63. Epub 2003/04/15.
6. Oberbauer AM, Belanger JM, Grossman DI, Regan KR, Famula TR. Genome-wide linkage scan for loci associated with epilepsy in Belgian shepherd dogs. *BMC genetics*. 2010;11:35. Epub 2010/05/06.
7. Berendt M, Gredal H, Pedersen LG, Alban L, Alving J. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2002;16(3):262-8. Epub 2002/06/04.
8. Gredal H, Berendt M, Leifsson PS. Progressive myoclonus epilepsy in a beagle. *The Journal of small animal practice*. 2003;44(11):511-4. Epub 2003/11/26.
9. Berendt M, Gredal H, Alving J. Characteristics and phenomenology of epileptic partial seizures in dogs: similarities with human seizure semiology. *Epilepsy research*. 2004;61(1-3):167-73. Epub 2004/09/29.
10. Berendt M, Gullov CH, Christensen SL, Gudmundsdottir H, Gredal H, Fredholm M, et al. Prevalence and characteristics of epilepsy in the Belgian shepherd variants Groenendael and Tervueren born in Denmark 1995-2004. *Acta veterinaria Scandinavica*. 2008;50:51. Epub 2008/12/24.
11. Berendt M, Gullov CH, Fredholm M. Focal epilepsy in the Belgian shepherd: evidence for simple Mendelian inheritance. *The Journal of small animal practice*. 2009;50(12):655-61. Epub 2009/12/04.
12. Seppala EH, Koskinen LL, Gullov CH, Jokinen P, Karlskov-Mortensen P, Bergamasco L, et al. Identification of a novel idiopathic epilepsy locus in Belgian Shepherd dogs. *PloS one*. 2012;7(3):e33549. Epub 2012/03/30.
13. Taylor SM, Shmon CL, Shelton GD, Patterson EN, Minor K, Mickelson JR. Exercise-induced collapse of Labrador retrievers: survey results and preliminary investigation of heritability. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2008;44(6):295-301. Epub 2008/11/05.
14. Taylor SM, Shmon CL, Adams VJ, Mickelson JR, Patterson EN, Shelton GD. Evaluations of labrador retrievers with exercise-induced collapse, including response to a standardized strenuous exercise protocol. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2009;45(1):3-13. Epub 2009/01/06.
15. Patterson EE, Minor KM, Tchernatynskaia AV, Taylor SM, Shelton GD, Ekenstedt KJ, et al. A canine DNM1 mutation is highly associated with the syndrome of exercise-induced collapse. *Nature genetics*. 2008;40(10):1235-9. Epub 2008/09/23.