

ERFELIJKHEID VAN EPILEPSIE BIJ DE HOND

Dr. P.J.J. Mandigers^a

Inleiding

De erfelijkheid van epilepsie is voor zowel fokkers als dierenartsen een belangrijk onderwerp. Immers een fokker wil weten of hij zijn fokdieren nog wel kan gebruiken voor de fokkerij en een dierenarts zal als deskundige hierin moeten adviseren. En hoewel er meerdere goede publicaties over dit onderwerp zijn verschenen is het beantwoorden van de erfelijkheidsvraag niet eenvoudig. Immers zijn de verschillende rassen wel vergelijkbaar en is elke vorm van epilepsie wel echt epilepsie?

De verschillende vormen van epilepsie

Het woord epilepsie is afkomstig van het Griekse woord 'επιλαμβάνω' wat overname of aanval betekent.²⁶ Wanneer men een willekeurige voorbijganger op straat vraagt wat epilepsie is zal deze in staat zijn een redelijk accuraat antwoord te geven. De meeste onder ons verstaan onder het woord epilepsie precies dat wat het Griekse woord betekent: een aanval waarbij bewustzijn verlies optreedt en de patiënt tonisch-clonische krampen vertoont. Helaas wordt hiermee de eerste fout geïntroduceerd. Beter zou het zijn wanneer we uitsluitend spreken van epileptiforme aanvallen en de term epilepsie in een bredere context plaatsen. Immers met het woord epilepsie bedoelen we eigenlijk alle vormen van epileptiforme aanvallen en niet alleen de gegeneraliseerde vorm. Vroeger onderscheiden we in de diergeneeskunde drie vormen: de gegeneraliseerde, partiele en atypische vorm. En men stelde (ten onrechte) dat alleen de gegeneraliseerde vorm de 'echte' erfelijke epilepsie was. Recent onderzoek heeft aangetoond dat dit onjuist is.^{1,2} Binnen een ras kunnen zich meerdere verschijningsvormen manifesteren waarbij sommige eerder geïdentificeerde atypische vormen mildere vormen van de meer klassieke presentaties waren. En rekening houdend met deze wetenschap zal het gelijk duidelijk zijn dat zeker in het verleden ten onrechte patiënten met mildere vormen geïdentificeerd zijn als niet erfelijke varianten.

^aDierenarts-specialist Interne Geneeskunde Gezelschapsdieren bij het Veterinair Specialistisch Centrum "De Wagenrenk", Keijenbergseweg 18, 6705 BN Wageningen en toegevoegd onderzoeker Hoofdafdeling Geneeskunde voor Gezelschapsdieren Universiteit Utrecht.

Tegenwoordig benaderen we epileptiforme aanvallen meer vanuit de differentiaal diagnose. Hierbij delen we de oorzaken in twee groepen: primaire dan wel idiopathische en hoogstwaarschijnlijk erfelijke epilepsie (PES = primary epileptic seizures) en de tweede groep bestaande uit secundaire (SES = secondary epileptic seizures) en/of reactieve epilepsie (RES = reactive epileptic seizures).^{1,2,18,31} Met de term SES doelt men op secundaire epilepsie welke ontstaat door een intracraniaal probleem. In de regel betreft het zowel niet-progressieve als progressieve hersenafwijkingen. Enkele oorzaken zijn: stapelingsziekten, meningoencephalitis, infectieuze oorzaken, immuun gemedieerd / reticulocytosis, tumoren, hydrocephalus, trauma, hypoxie, meningoencephalitis. Met de term RES doelt men op alle secundaire oorzaken welke zich extracraniale bevinden. Enkele voorbeelden zijn: hepatoencefalopathy, hypoglycemie, uremie, hypocalcemie, intoxicaties, hartproblemen en hypoxie. Zowel PES, RES als SES kunnen zich presenteren als een klassieke gegeneraliseerde aanval maar ook als een partiele aanval. Er zijn auteurs die stellen dat bij de hond iedere aanval partieel begint.² Voor ons betekent het dat simpelweg de verschijningsvorm onvoldoende grond geeft om te stellen dat de bewuste vorm van epilepsie wel of niet de erfelijke vorm van epilepsie is.

Gegeneraliseerde epilepsie

Een epileptiforme aanval bestaat uit vier stadia. 1) De prodrome wordt gekarakteriseerd door een bewustzijnsverandering. Dit kan dagen tot uren voor het ictus plaats vinden. De eigenaar zal dit stadium beschrijven als een periode waarin rusteloosheid, overdreven aandacht of een andere gedragsverandering plaats vindt. 2) Het aura vindt seconden tot minuten voor de feitelijke ictus plaats. De eigenaar kan dit stadium beschrijven als een periode waarin de hond vreemd kijkt (het 'wit' van de ogen zien, rollen van de ogen) of een kortdurend vreemd gedrag vertoont (klappen met de kaken, zoeken naar de eigenaar). De derde fase is het ictus. Dit is een periode van enkele minuten met tonische (langdurige) en clonische (kortdurende) krampen. Meestal ligt de patiënt of valt op zijn zijde en verliest zijn bewustzijn. Hierna treedt de tonische krampfase in. De ledematen strekken zich en het hoofd wordt achterwaarts bewogen (ophistotonus). Soms treedt een kortdurende ademstilstand op. Hierna treden clonische krampen van de ledematen en ondermeer kaken op. Naast deze motorische componenten kunnen

ERFELIJKHEID VAN EPILEPSIE BIJ DE HOND

ook viscerale componenten gezien worden: pupilverwijding, urineren, defaeceren en speeksel. Soms wordt ook een vocale activiteit waargenomen.

4) De postictale fase kan seconden tot dagen duren. Soms schudt de patiënt zich uit na het ictus en is weer geheel hersteld echter vaker zal er een korte of langere periode herkenbaar zijn van òf verminderd bewustzijn òf slapen òf juist een periode van extreme rusteloosheid. De patiënt kan dan langere tijd rondwalen, gedesoriënteerd zijn, blind lijken en/of zelfs tijdelijk geheugenverlies hebben. Dit type aanval wordt ook wel 'grand mal' genoemd.

Niet altijd presenteert een gegeneraliseerde aanval zich zo duidelijk. Bij sommige patiënten kan het mogelijk zijn dat men geen prodrome of een postictus kan onderscheiden. Bij weer andere patiënten kan het ictus slechts bestaan uit bewustzijnsverlies, myoclonische of slechts tonische of clonische krampen. Dergelijke aanvallen werden vroeger wel 'petit mal' genoemd. Het meest praktische is het echter om een patiënt in te delen in deze categorie als de aanval zich min of meer volgens deze lijnen presenteert en geen verdere onderverdeling, zoals humaan gebruikelijk is, te maken. Zoals hierboven beschreven betekent het optreden van een klassieke gegeneraliseerde aanval niet per se het aanwezig zijn van primaire epilepsie.

Partiële (gedeeltelijke of onvolledige) epileptiforme aanvallen

Deze beginnen in principe lokaal en presenteren zich ook als zodanig maar niet zelden kan de aanval over gaan in een gegeneraliseerde aanval. Bij een patiënt kunnen de aanvallen zowel partieel als gegeneraliseerd zijn. En zoals hierboven geciteerd is het heel goed mogelijk dat alle epileptiforme aanvallen die we zien bij de hond altijd partieel beginnen.² Afhankelijk van de lokalisatie van het epileptogene focus kan de aanval zich vrij typisch presenteren. Bekende voorbeelden zijn de honden met bijvoorbeeld een aanval waarbij de hond even wegzakt of bijvoorbeeld een dier met een aanval die zich beperkt tot delen van het hoofd of de pootjes. De patiënt kan hierbij bij bewustzijn blijven. In principe is er wel een motorische fase herkenbaar. Naar analogie bij de mens spreekt men ook wel van simpele partiële aanvallen en complexe partiële aanvallen.

Clustering en status epilepticus

Zowel clustering als de status epilepticus zijn geen andere vormen van epilepsie. Het betreft

hier een klassieke gegeneraliseerde epileptiforme aanval waarbij echter de tijdsduur en/of presentatie afwijkend verloopt. In het kader van dit artikel wordt hier niet verder op ingegaan.

Wanneer spreken we dan van primaire of idiopathische en hoogstwaarschijnlijk erfelijke epilepsie?

Primaire of idiopathische epilepsie is, volgens de definitie, epilepsie waarvan de oorzaak onbekend is. Alle andere ziekten waarbij epileptiforme aanvallen bij herhaling voorkomen en de oorzaak bekend is, noemt men secundaire of reactieve epilepsie.¹⁸ Bij patiënten met secundaire of reactieve epilepsie is de benadering in eerste instantie gericht op het verhelpen van de oorzaak, bij patiënten met primaire epilepsie is de benadering, daar men niets weet van de oorzaak, vooral therapeutisch.

Wanneer noemen we het primaire epilepsie: de criteria.

- 1) In de regel zien we de eerste toeval(len) op een leeftijd tussen de 6 maanden en 5 jaar. Toevallen die voor de leeftijd van 6 maanden of na de leeftijd van 5 jaar voorkomen hebben vaak een herkenbare oorzaak en de behandeling is in eerste instantie gericht op het verhelpen van die oorzaak. Toch gaat deze regel niet altijd op! Recent onderzoek van o.m. Jaggy et al^{13,11} toonde aan dat zelfs honden ouder dan 6 jaar nog steeds in deze groep kunnen vallen.
- 2) Meestal hebben de epileptiforme aanvallen de vorm van een klassieke gegeneraliseerde aanval dan wel een partiële aanval. Als de aanval partieel start dan wordt deze vaak tijdens de aanval gegeneraliseerd. Dit hoeft echter niet!
- 3) Tussen de aanvallen door, de zogenaamde inter-ictale periode, is de patiënt gezond en worden geen afwijkingen gezien.
- 4) Er is geen (duidelijke) relatie tussen het optreden van de epileptiforme aanvallen en beweging en/of voeding. Soms treden de aanvallen wel op na een (sterk) emotionele situatie (bijvoorbeeld na angstsituaties, extreme vrolijkheid, bezoek aan de dierenarts, etc).
- 5) Tijdens het lichamelijk en neurologisch onderzoek worden er geen afwijkingen van het normaalbeeld gevonden.

Hoe vaak komt het voor?

Primaire of idiopathische epilepsie komt regelmatig voor bij alle hondenrassen en kruisingen. De incidentie van primaire epilepsie wordt bij de hond op 0.5-0.6%¹³ tot 1%²⁶ geschat. Doordat het sterk rasgebonden voorkomt kan de incidentie per ras aanzienlijk variëren. Bij

ERFELIJKHEID VAN EPILEPSIE BIJ DE HOND

bepaalde populaties kan het oplopen tot 17%.⁵ Door dit sterk rasgebonden voorkomen wordt dan ook vermoed dat primaire erfelijk is. Primaire epilepsie wordt in de regel evenveel bij teven als reuen gezien¹² hoewel er ook uitzonderingen voorkomen.^{14,32} Bij de teven kan het aantal toevallen gedurende de loopsheid toenemen. Het voorkomen van secundaire epilepsie is onder meer geografisch bepaald en is sterk afhankelijk van het voorkomen van de uiteindelijke oorzaak. Bij katten zijn zowel primaire epilepsie als secundaire epilepsie, uiterst zelden voorkomende ziekten.

Hoe vererft epilepsie nu eigenlijk? Is het wel erfelijk?

Over de erfelijkheid van epilepsie is al veel geschreven. Toch is het een illusie om te denken dat het antwoord kant-en-klaar gegeven kan worden. Deels komt dit doordat het een complexe ziekte is die niet 100% penetrant is (niet iedere lijder hoeft te laten zien dat hij het heeft) en waarbij tal van externe invloeden een rol spelen. Daar komt bij dat er verschillende verschijningsvormen zijn die soms ten onrechte gebruikt zijn om het als 'niet-erfelijk' te bestempelen. De vraag of het erfelijk is goed te beantwoorden aan de hand van een publicatie van de Amerikaanse geneticus Patterson.²⁸ Een Nederlandse vertaling van zijn artikel is door de auteur van dit artikel in 1996 gepubliceerd in het tijdschrift 'De Hondenwereld'.²¹ Aan de hand van deze richtlijn en wat nu bekend is over epilepsie bekijken we de vraag 'hoe vererft epilepsie'.

1. De ziekte begint steeds op een zelfde leeftijd.

Bij het onderzoek van Patterson en de zijne kwam naar voren dat nagenoeg alle erfelijke ziekten zich steeds weer manifesteren op een zelfde leeftijd. Mutatis mutandis: wanneer we kijken naar de ziekte epilepsie dan zien we bij meerdere rassen een bepaalde leeftijd wanneer de eerste aanval gezien wordt. Een ruwe regel is dat het dus tussen 6 maanden en 5 jaar moet beginnen. Dat dit niet altijd zo is weten we inmiddels ook. Bij de Engelse Springer spaniël lag de gemiddelde leeftijd op 3 jaar maar toch had maar liefst 20% van alle honden de eerste aanval pas tussen de leeftijd van 5 en 6 jaar.²⁹ Maar liefst 47% van deze populatie had de klassieke aanval en 53% een meer partiele presentatie.²⁹ Per ras kan dit weer verschillen. Bij de Golden retriever had 75% van de honden binnen 1 à 3 jaar na de geboorte een klassieke gegeneraliseerde aanval.³² Vergelijkbare resultaten zijn voor diverse andere rassen gepubliceerd.^{3,10-15}

2. De ziekte heeft steeds weer hetzelfde klinisch beeld.

Erfelijke ziekten hebben de neiging zich steeds weer op eenzelfde manier te presenteren. Zo ook epilepsie. Toch zit er zoals eerder beschreven variatie in. Het gevaarlijke van dit is dat een fokker die liever niet ziet dat zijn ouderdieren uitgesloten worden voor de fokkerij, 'het anders zijn van een aanval', dus ten onrechte kan gebruiken als bewijs van niet erfelijk zijn. Echter mede dankzij het onderzoek van Berendt weten we dat dit waarschijnlijk niet waar is^{2,4} en zoals hierboven aangegeven is dit fenomeen bij diverse rassen al beschreven.^{3,10-15}

3. De ziekte heeft steeds dezelfde patholoog anatomische afwijking.

Laat een klinisch beeld nogal eens ruimte voor interpretatie toe, (en dus foute conclusies), anders is dit wanneer men gebruik kan maken van objectievere vormen van diagnostiek. Bij de meeste erfelijke ziekten ziet men steeds een heel specifieke, steeds weer dezelfde, patholoog-anatomische afwijking. Samen met de twee vorige regels komt het begrip erfelijkheid nu wel tevoorschijn. Helaas vinden we bij honden met epilepsie in principe geen hersenveranderingen. Dat maakt dat we bij epilepsie deze regel niet kunnen gebruiken. Uiteraard komen er wel erfelijke vormen van epilepsie voor waarbij dit wel zo is maar dat zijn extreme verschijningsvormen. Zo komt bij de teckel Lafora's disease voor welke zich specifiek presenteert en waarbij bij pathologie onderzoek diverse veranderingen in de hersenen gevonden worden.^{8,16}

4. De lijders zijn allemaal meer aan elkaar verwant dan aan de rest van de populatie (=ras).

Deze stelregel noemt men ook wel een familiair verband. Als een bepaalde ziekte veel in een bepaalde familie voorkomt dan is dat suggestief voor erfelijkheid. Dus puur het feit dat de ziekte binnen een specifieke familie met lijders meer voorkomt dan bij de rest van het ras.^{22,17} De meeste publicaties (over de erfelijkheid van epilepsie bij honden) komen niet veel verder dan dit onderzoek. Idealiter kun je zelfs, als het stamboononderzoek dat toelaat, terug gaan op een enkel ouderpaar. In 1996 is een populatie Keeshonden met idiopathische epilepsie beschreven welke enkelvoudig autosomaal lijkt te vererven. De stambomen van 15 nesten werden vergeleken met die van 34 andere normale nesten. De stambomen van de lijders bleken allemaal terug te voeren te zijn op een ouderpaar.⁹

ERFELIJKHEID VAN EPILEPSIE BIJ DE HOND

Vergelijkbare resultaten zijn beschreven bij Boxers,²³ Keeshonden,⁹ Labrador retrievers,^{3,10,12} Golden retrievers,³² de Tervuerense herder,^{5-7,25} Springer spaniëls,²⁹ Vizsla,³⁰ en Berner sennenhonden.¹⁴ Bij diverse andere rassen is dit inmiddels wel gesignaleerd maar nog niet gepubliceerd.

5. Bij inteelt neemt de frequentie (aantal lijders) toe.

Wat is inteelt? Een individu krijgt zowel erfelijke informatie van zijn vader als van zijn moeder. Als de informatie van vader exact gelijk is aan die van moeder dan spreekt men van homozygoot. En dat is nu net wat inteelt is, het meer homozygoot zijn. Uit veel onderzoek is het bekend dat bij inteelt de kans op erfelijke ziekten toe gaat nemen.¹⁹ Dit kan dus goed gebruikt worden om erfelijkheid verder aan te tonen. Wanneer de lijdendieren een duidelijk hogere inteeltcoëfficiënt (drukt de mate van inteelt uit) hebben dan de rest (de gezonde dieren van diezelfde populatie) dan suggereert dit weer erfelijkheid.²² Een lage inteeltcoëfficiënt zegt overigens niet dat de ziekte niet erfelijk is! Immers het gaat om het ingeteeld worden op een bepaalde genetische fout. En juist bij honden populaties komen zeer ingewikkelde fokpatronen voor waarbij op een bepaald kenmerk wordt geselecteerd en waarbij de fokker inteelt probeert te vermijden.

Dit fenomeen van vaker optreden bij een bepaalde mate van inteelt is bij een aantal rassen beschreven. Bij de Labrador retriever zag men epilepsie specifiek bij meer ingeteelde families. Op basis van het onderzoek stelde men overigens dat deze vorm van epilepsie mogelijk recessief, polygeen vererft.¹² Vergelijkbaar werk is verricht voor de Berner sennenhond. Ook hier zagen ze het vaker bij bepaalde (ingeteelde) families. En ook hier denkt men aan een recessieve polygene vererving.¹⁴ Frappant is het werk wat verricht is bij de Tervuerense herder. Maar liefst 17% van een Amerikaanse populatie van dit ras had epilepsie. De betrokken onderzoekers hadden een model ontwikkeld aan de hand waarvan ze een voorspelling konden doen op het voorkomen van epilepsie bij de nakomelingen. Mede dankzij dit programma werd de incidentie fors terug gedrongen.⁵⁻⁷

Bij de Golden retriever, waarbij nog duidelijker een familiale presentatie aanwezig is de mogelijke vererving weer juist autosomaal multifactorieel recessief.³²

6. De ziekte is terug te voeren op een specifieke chromosomale afwijking.

Het bewijs is echt geleverd wanneer we het gen kunnen vinden. Immers iedere erfelijke ziekte is het resultaat van een fout op het niveau van de erfelijke informatie vastgelegd in de kernzuren (RNA/DNA). Als er ergens iets met dit materiaal mis gaat dan kan een erfelijke ziekte ontstaan. Het zal dus voor zich spreken dat als je de fout kunt vinden je daarmee de ziekte op zijn meest basale niveau aantoot. Momenteel is veel van het onderzoek wat men in de genetica verricht, gericht op deze kernzuren. Ook voor de ziekte epilepsie wordt dit uitgevoerd maar tot op heden heeft het slechts bij een enkel ras iets opgeleverd. Deels is dit vanwege de complexe structuur van de honden populaties.²⁰ Bij de teckel is zoals beschreven het gen gevonden voor Lafora's disease.¹⁶ Bij de Tervuerense herder heeft men, gebruikmakend van polymorfe microsatellieten een genoom scan gemaakt van een aantal bekende families. Hoewel nog niet significant vonden ze voor drie regio's een link tussen de gebruikte markers en het fenotype epilepsie.²⁵

7. De ziekte is uiteindelijk terug te voeren op een heel specifieke afwijking van één eiwit molecuul.

Als er ergens iets mis gaat met de reproductie van kernzuren (RNA of DNA) dan kan een erfelijke ziekte ontstaan. Kernzuren zijn echter slechts de handleidingen uit een boek waarin staat hoe je iets moet aanpakken. En een erfelijke ziekte wordt dan ook alleen maar zichtbaar als de fout zich kan uiten doordat er ergens een schakeltje kapot gaat. Zo een schakeltje is altijd een bepaald eiwit molecuul. Dat kan bijvoorbeeld een niet werkend enzym of een receptor zijn. En juist zo een simpel defect uit zich door een specifieke ziekte. Juist bij epilepsie is dit logisch. Doordat er iets niet (of juist wel) gebeurt kan een epileptische focus de overhand krijgen. Dit fenomeen is beschreven bij onder meer het Maltezer leeuwte. Bij deze honden komt een bepaalde vorm van malonzuur acidurie voor. Ze presenteren zich ondermeer met epileptiforme aanvallen. In dit geval werd dus het afwijkende product, waardoor de epilepsie ontstond, gevonden.²⁴

Hoe moeten we nu verder?

Epilepsie zoals we dit bij de hond zien is naar alle waarschijnlijkheid bij diverse rassen erfelijk. Het simpele feit dat het op een bepaalde leeftijd gezien wordt, vaker bij bepaalde (ingeteelde) families maakt dat we deze conclusie moeten trekken. Echter de vererving is niet zo simpel terug te voeren op een gen. Dat bleek toevallig op te gaan voor een ras maar tot op heden komen

ERFELIJKHEID VAN EPILEPSIE BIJ DE HOND

woorden zoals polygeen, multifactorieel te vaak voor, zodat we niet mogen verwachten dat we met een simpele DNA test alles kunnen oplossen. Dat wil niet zeggen dat we niets moeten of kunnen doen. Voor een groot deel kunnen we ons laten leiden door de richtlijnen van prof. Patterson.^{27,28} Het beleid zal en moet strenger zijn zodra we epilepsie binnen een bepaalde populatie vaker zien. Hoe verleidelijk ook, simpel stellen dat de vorm iets anders is of dat de leeftijd niet passend is, mag geen reden zijn om lijders en hun nakomelingen zomaar in te zetten voor de fokkerij. Als epilepsie vaker bij een bepaald ras voorkomt en de erfelijkheid is onduidelijk dan weegt het belang van het ras zwaarder dan dat van een individu. Hoe mooi of fraai deze reu of teef ook mag zijn. Immers als een patiënt goed is opgewerkt, en er is niets afwijkends gevonden, wat blijft er dan nog over aan differentiaal diagnoses (=andere mogelijke ziekteoorzaken)? Misschien moeten we dus juist bij een ziekte als epilepsie (welke moeilijk te bewijzen is) vaker simpelweg stellen dat het primaire epilepsie is. Hierbij prevaleert dus het belang van het ras maar ook dat van een toekomstige eigenaar. Immers hebt u wel eens een hond met epilepsie gehad?

Literatuur:

1. Berendt M, Dam M. Clinical presentations of naturally occurring canine seizures: similarities to human seizures. *Epilepsy Behav.* 2003;4:198-199.
2. Berendt M, Gram L. Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *J.Vet.Intern.Med.* 1999;13:14-20.
3. Berendt M, Gredal H, Pedersen LG et al. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *J.Vet.Intern.Med.* 2002;16:262-268.
4. Berendt M, Hogenhaven H, Flagstad A et al. Electroencephalography in dogs with epilepsy: similarities between human and canine findings. *Acta Neurol.Scand.* 1999;99:276-283.
5. Famula TR, Oberbauer AM. Reducing the incidence of epileptic seizures in the Belgian Tervuren through selection. *Prev.Vet.Med.* 1998;33:251-259.
6. Famula TR, Oberbauer AM. Segregation analysis of epilepsy in the Belgian tervueren dog. *Vet.Rec.* 2000;147:218-221.
7. Famula TR, Oberbauer AM, Brown KN. Heritability of epileptic seizures in the Belgian tervueren. *J.Small Anim Pract.* 1997;38:349-352.
8. Gredal H, Berendt M, Leifsson PS. Progressive myoclonus epilepsy in a beagle. *J.Small Anim Pract.* 2003;44:511-514.
9. Hall SJ, Wallace ME. Canine epilepsy: a genetic counselling programme for keeshonds. *Vet.Rec.* 1996;138:358-360.
10. Heynold Y, Faissler D, Steffen F et al. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 Labrador retrievers: a long-term study. *J.Small Anim Pract.* 1997;38:7-14.
11. Jaggy A, Bernardini M. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *J.Small Anim Pract.* 1998;39:23-29.
12. Jaggy A, Faissler D, Gaillard C et al. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *J.Small Anim Pract.* 1998;39:275-280.
13. Jaggy A, Heynold Y. [Idiopathic epilepsy in the dog]. *Schweiz.Arch.Tierheilkd.* 1996;138:523-531.
14. Kathmann I, Jaggy A, Busato A et al. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *J.Small Anim Pract.* 1999;40:319-325.
15. Lengweiler C, Jaggy A. [Clinical, epidemiologic and therapeutic aspects of idiopathic epilepsy in 25 golden retrievers: results of a long term study]. *Schweiz.Arch.Tierheilkd.* 1999;141:231-238.
16. Lohi H, Young EJ, Fitzmaurice SN et al. Expanded repeat in canine epilepsy. *Science* 2005;307:81-81.
17. Mandigers PJ, van den Ingh, TSGAM, Spee B et al. Chronic hepatitis in Doberman pinschers. A review. *Vet.Q.* 2004;26:98-106.
18. Mandigers PJJ. Epilepsie bij de hond en kat. Boekje uitgegeven in eigen beheer. 2003;2:1-42.
19. Mandigers PJJ. Populatiegenetica en de rashondenfokkerij. Boekje uitgegeven in eigen beheer. 1989-2004;2:1-8.
20. Mandigers PJJ. Insights in the pathogenesis of Dobermann hepatitis. Proefschrift UU. 2005;5:1-242.
21. Mandigers PJJ. Wanneer is een ziekte eigenlijk erfelijk? *De Hondenwereld* 1996;51:555-556.
22. Mandigers PJJ, van Nes JJ, Knol BW et al. Hereditary necrotising myelopathy in Kooiker dogs. *Res.Vet.Sci.* 1993;54:118-123.
23. Nielen AL, Janss LL, Knol BW. Heritability estimations for diseases, coat color, body weight, and height in a birth cohort of Boxers. *Am.J.Vet.Res.* 2001;62:1198-1206.
24. O'Brien DP, Barshop BA, Faunt KK et al. Malonic aciduria in Maltese dogs: normal methylmalonic acid concentrations and malonyl-CoA decarboxylase activity in fibroblasts. *J.Inherit.Metab. Dis.* 1999;22:883-890.
25. Oberbauer AM, Grossman DI, Irion DN et al. The genetics of epilepsy in the Belgian tervuren and sheepdog. *J.Hered.* 2003;94:57-63.
26. Overduin LM. Slow release Phenytoin in Canine Epilepsy. Proefschrift UU. 1994; 7-30.
27. Patterson DF. Comparative medical genetics: studies in domestic animals. *Birth Defects Orig.Artic.Ser.* 1974;10:263-277.
28. Patterson DF, Aguirre G, Fyfe JC et al. Is this a genetic disease? *J.S.A.P.* 1989;30:127-139.
29. Patterson EE, Armstrong PJ, O'Brien DP et al. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English springer spaniels. *J.Am.Vet.Med.Assoc.* 2005;226:54-58.
30. Patterson EE, Mickelson JR, Da Y et al. Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. *J.Vet.Intern.Med.* 2003;17:319-325.
31. Podell M. Epilepsy and seizure classification: a lesson from Leonardo. *J.Vet.Intern.Med.* 1999;13:3-4.
32. Srenk P, Jaggy A, Gaillard C et al. [Genetic basis of idiopathic epilepsy in the golden retriever]. *Tierarztl.Prax.* 1994;22:574-578.