



Het voorkomen van epilepsie bij de Nederlandse hondenrassen

PAUL J.J. MANDIGERS^{1,2}

Samenvatting

Epilepsie is een veelvoorkomend syndroom dat zowel bij rashonden als kruisingen voorkomt. Om een inschatting te maken van het voorkomen van idiopathische, mogelijk genetische, epilepsie bij de Nederlandse hondenrassen werden de rasverenigingen van de negen Nederlandse hondenrassen geïnterviewd. Op basis van deze gegevens hebben vier rassen (de Drentse Patrijs, Stabij, Kooikerhond en Saarlooswolfhond) een verhoogd risico en vier (Markiesje, Wetterhoun, Hollandse herder en Schapendoes) een laag risico op het voorkomen van epilepsie. De Smoushond zit precies op de grens van wat we normaal zien. Bij de rassen waar het vaker dan gemiddeld voorkomt, werken de rasverenigingen met een plan van aanpak, om de incidentie terug te dringen.

Inleiding

Er bestaan negen Nederlandse hondenrassen: de Hollandse herder, met drie variëteiten, de Nederlandse schapendoes, de Saarlooswolfhond, de Hollandse smoushond, Drentse patrijs, het Nederlandse kooikerhondje, de stabij, de Wetterhoun en het Markiesje (1). Zoals bij ieder ander ras komen bij deze rassen een aantal erfelijke aandoeningen voor. Naar schatting heeft nagenoeg ieder hondenras minimaal vijf erfelijke mutaties (2). Indien een hondenras numeriek groot is en alle honden gebruikt worden, hoeft dat geen al te groot probleem te zijn. De meeste honden rassen zijn echter, zelfs als ze mondiaal numeriek groot zijn, vaak op lokaal niveau genetisch weinig variabel (3). Een voorbeeld is de Cavalier King Charles spaniël waarbij maar liefst minimaal tien erfelijke gebreken voorkomen (4). Dit ras heeft inmiddels een dusdanig slechte reputatie dat meerdere CKCS-fokkers zijn gestopt en de jaarlijkse aanwas is gehalveerd (bron: UK Kennel Club). Toch is dit ras, mits gebruik wordt gemaakt van alle beschikbare kennis, mogelijk weer gezond te krijgen. Mondiaal zijn er zoveel CKCS dat de genetische variatie uiteindelijk toch groot genoeg kan zijn. Meerdere aandoeningen zijn ofwel door moleculair onderzoek reeds in beeld gebracht of het is mogelijk door gebruik te maken van fokwaardes (5) of door weg te gaan van het extreme type (6) de frequentie van de aandoeningen te laten dalen. Anders is dit voor rassen die van oudsher numeriek klein zijn. Helaas zijn nagenoeg alle Nederlandse

1) **Paul Mandigers. DVM, PhD, Dip ECVN.** Specialist Interne Geneeskunde & Europees Veterinair Specialist Neurologie. Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren Utrecht, afdeling neurologie Yalelaan 108, 3584 CM Utrecht, Nederland & Veterinair Specialistisch Centrum "De Wagenrenk": p.j.j.mandigers@uu.nl

2) **Lid van de International Veterinary Epilepsy Taskforce.** Chair: Prof. dr. H. Volk, RVC, London, United Kingdom

rashondenpopulaties numeriek klein. Dit gegeven, naast dat er binnen ieder ras waarschijnlijk meerdere erfelijke problemen voorkomen, maakt de situatie voor de Nederlandse rassen spannend.

Epilepsie

De incidentie van het syndroom epilepsie bij de hond wordt geschat op 0,6 tot 0,75 procent (7, 8). Recent heeft de International Veterinary Epilepsy Taskforce (IVETF) meerdere richtlijnen gepubliceerd voor het beter classificeren, diagnosticeren en behandelen van epilepsie (9-12). Een Nederlandse samenvatting hiervan is in dit tijdschrift gepubliceerd (13). Tevens heeft deze IVETF een zeer uitgebreid overzicht gepubliceerd betreffende de incidentie en het voorkomen van mogelijk erfelijke idiopathische epilepsie bij alle mondiaal voorkomende hondenrassen (14). In dit overzicht wordt per ras aangegeven wat de gepubliceerde incidentie is en hoe zeker we kunnen zijn van de mogelijke erfelijkheid bij dat ras.

Het syndroom epilepsie kent meerdere oorzaken (11). De belangrijkste daarvan is de rasgebonden, idiopathische, vermoedelijk genetische oorzaak (9, 14). Om meer zicht te krijgen op het voorkomen van epilepsie bij de Nederlandse rassen is dit onderzoek uitgevoerd. De vraagstelling was: hoe vaak zien we epilepsie en is dit syndroom een aandachtspunt voor de fokkerij? Indien de incidentie hoger ligt dan het eerder gemelde gemiddelde van 0,6 tot 0,75 procent is het mogelijk een aandachtspunt voor de fokkerij.

Materiaal en methode

Het syndroom epilepsie werd gedefinieerd zoals recent beschreven in dit tijdschrift (13). De gegevens werden beschikbaar gesteld door de Nederlandse rasverenigingen en zo nodig aangevuld met gegevens van de Raad van Beheer op Kynologisch gebied in Nederland. De betrokken rasverenigingen werd gevraagd hun databases, voor de periode van 1995 tot en met 2015, te analyseren op het voorkomen van de melding 'epilepsie'. Een hond kon geregistreerd staan als lijder aan 1) mogelijke idiopathische epilepsie, 2) structurele (voorheen secundaire) epilepsie (13) of 3) onduidelijk. De informatie die de rasverenigingen beschikbaar stelde, was verkregen door hetzij enquëtering, hetzij doordat eigenaren het zelf hadden gemeld aan de rasvereniging. Veel, niet alle, rasverenigingen sturen op bepaalde momenten gedrag- en gezondheidsenquêtes rond. Deze enquêtes worden vaak geretourneerd met patiëntenkaarten en bloeduitslagen. Op basis van deze gegevens worden de honden ingedeeld in de drie vermelde groepen. Honden ingedeeld in de groep

2 en 3 werden niet meegenomen in deze analyse. Voor wat betreft de honden in groep 1 werd de internationaal geaccepteerde bandbreedte van zes maanden tot en met vijf jaar als leeftijdsgrens gehanteerd (13, 15). Bij de Drentse Patrijshond is als leeftijdsgrens tot acht jaar genomen. De Drentse Patrijshond moet helaas gezien worden als een ras met een hoge incidentie en lijders kunnen op relatief late leeftijd hun eerste aanval krijgen. Eerder was al in een onderzoek aangetoond dat de leeftijdsgrens van vijf jaar mogelijk te rigide is en dat men daardoor mogelijke erfelijk belaste lijders ten onrechte uitsluit (16, 17). Bij een risicoras wordt dan ook geadviseerd de leeftijdsgrens van vijf jaar flexibel te nemen (9, 14). De gegevens werden geanalyseerd met behulp van het software programma SPSS (IBM® SPSS® Statistics version 22).

Resultaten

Alle rasverenigingen beschikten over een redelijk complete administratie. Niet iedere rasvereniging kon echter het overzicht voor de gevraagde periode aanleveren. De rasverenigingen van het Markiesje en de Hollandse herder hadden nog niet een compleet overzicht over de gehele periode.

Vier Nederlandse rassen hadden een hogere incidentie in vergelijking met het eerder vermelde gemiddelde van 0,6 tot 0,75 procent (7, 8): het Nederlandse kooikerhondje, de Drentse patrijshond, de stabyhoun, en de Saarlooswolfhond. Bij vier rassen was de incidentie zichtbaar juist lager: de Hollandse Herder, het Nederlandse Markiesje, de Wetterhoun en de Nederlandse Schapendoes. Bij de Hollandse herder lag de incidentie rond de 0,25 procent. De meeste lijders werden gezien tussen de leeftijd van een tot drie jaar en hadden tonisch-clonische epileptiforme aanvallen. Bij de Smoushond lag de incidentie van honden met generaliseerde tonisch-clonische aanvallen (leeftijdsgrens één tot vijf jaar), gedurende de laatste 20 jaar op 0,77 procent. De database vermeldde ook een groep van 0,7 procent groot met beelden die zouden kunnen passen bij focale epilepsie (13). Geen van deze honden ontwikkelde echter ook gegeneraliseerde aanvallen. Ze werden derhalve uitgesloten daar het niet met zekerheid, achteraf, vast te stellen is of dit epilepsie was. De Smoushond zit dus precies op de hierboven genoemde grens van 0,75 procent. Bij het Nederlandse Markiesje, een redelijk nieuw Nederlands ras, was de incidentie 0,29 procent. Bij de Wetterhoun, een erg klein Nederlands ras met een zeer beperkte genetische variatie, kwam de incidentie van generaliseerde tonisch-clonische



Tabel 1 Voor de negen rassen aangegeven de tijdvakken, het aantal honden met vermoedelijke epilepsie, de totale populatiegrootte en de incidentie in percentage. Wat opvalt zijn de grote verschillen in incidentie per ras. Bij de Drentse patrijshond staan twee tijdvakken vermeld in verband met een gewijzigde methode van onderzoek na 2005.

	Hollandse Smous-hond	Markies-je	Wetter-houn	Stabij	Hollandse herder			Schapen-does	Drentse patrijs	Drentse patrijs	Kooiker-hondje	Saar-loos-wolf-hond
					Kort-haar	Lang-haar	Ruw-haar					
Tijdvak	1995-2015 (20 jaar)	1997-2003 (6 jaar)	1990-2013 (23 jaar)	1990-2013 (23 jaar)	2002-2014 (12 jaar)			1990-2015 (25 jaar)	1995-2005 (10 jaar)	2006-2011 (5 jaar)	2000-2015 (15 jaar)	1980-2013 (33 jaar)
Aantal honden met Epilepsie	34	6	1	92	5	2	1	38	86	51	45	37
Totale populatie	2069	2400	2099	6183	2462	906	516	20763	5071	2344	3000	1770
Incidentie in percentage	0,77%	0,25%	0,05%	1,49%	0,2%	0,22%	0,19%	0,18%	1,7%	2,18%	1,5%	2,1%

epilepsie op 0,05 procent. Vergelijkbaar lage cijfers werden gevonden bij de Nederlandse Schapendoes (0,18 procent).

De hoogste incidentie werd gevonden bij de Drentse Patrijshond. Op basis van de analyse ligt de incidentie tussen de 1,7 procent (tijdvak 1995 tot 2005) en 2,18 procent (2006 tot 2011). De meerderheid van de honden heeft slechts een tot twee aanvallen per tijdseenheid en een kleine groep (minder dan 10 procent) heeft periodes waarbij een cluster van drie of meer gezien wordt. Door een intensief fokbeleid neemt de incidentie van epilepsie bij de Drentse patrijshond geleidelijk af. Bij de Stabij was de incidentie 1,5 procent gemeten over een periode van vijftien jaar. De eerste aanval, in de regel geëeneraliseerd tonisch-clonische, wordt in de regel tussen de leeftijd van een en vijf jaar gezien. Hoewel niet statisch significant wordt het wat vaker gezien bij reuen dan bij teven (59 procent reuen – 41 procent teven). Bij het Nederlandse kooikerhondje ligt de incidentie, gemeten over de laatste veertien jaar, rond de 1,4 procent. Reuen (71 procent) zijn meer gepredisposeerd dan teefjes (29 procent) ($p < 0,01$). De eerste aanval wordt in de regel gezien tussen de leeftijd van een en drie. Net als bij de Stabij hebben de honden slechts een of twee aanvallen per tijdsperiode. Echter een klein deel van de honden (<10 procent) ontwikkelt clusterepilepsie waarbij meerdere aanvallen per cluster optreden. Het laatste ras, de Saarlooswolfhond, presenteert zich eveneens met tonisch-clonische aanvallen (2,1 procent). Helaas lijkt dit ras gepredisposeerd te zijn tot het ontwikkelen van clusterepilepsie (bij benadering 50 procent). Naar schatting de helft van deze honden moest binnen twee jaar na het optreden van de eerste aanval worden geëuthanaseerd in verband met het optreden van therapieresistentie (refractaire epilepsie). De cijfers, met de exacte aantallen lijders en de totale populatiegrootte, zijn gepresenteerd in tabel 1.

Discussie

Hoewel geen enkele aandoening of ziekte gewenst is, wordt epilepsie door eigenaren ervaren als een levens ontwrichtende aandoening voor zowel de lijder als de huisgenoten (18). Reden te meer om de incidentie van een syndroom zoals epilepsie goed te monitoren. Doel van dit onderzoek was, aan de hand van gegevens van de rasverenigingen, de incidentie te schatten van epilepsie bij de Nederlandse hondenrassen. Alle geïnterviewde rasverenigingen houden een database bij met daarin de belangrijkste gezondheidsdata met als doel het waarborgen van een zo gezond mogelijke populatie. Dit streven kan soms wrikken met het behoud van de genetische variatie. Een goed voorbeeld is het Nederlandse kooikerhondje. Vanaf het moment dat het ras opnieuw is gevormd (na de tweede wereldoorlog) noteren de fokkers zoveel mogelijk in hun clubregister en is de nadruk, met succes, gelegd op het behoud van de genetische variatie (19). Bij ditzelfde ras zijn echter reeds drie genetische aandoeningen geïdentificeerd: van Willebrand Factor-deficiëntie (20), erfelijke necrotiserende myelopathie (21) en polymyositis (22). De frequentie van deze laatste aandoening ligt bij benadering tussen de 1,5 en 2,5 procent (Mandigers, ongepubliceerde data), dat is hoger dan voor epilepsie en mogelijk van groter belang. Het heeft dus, voor een rasvereniging, zin een goede database bij te houden om voortijdig risico's te identificeren, te prioriteren en zo nodig aan te pakken. Deze studie kent echter zijn beperkingen. Allereerst betreft het hier alleen de rashonden en niet de look-alikes. De frequentie kan bij de look-alikes, gelijk, hoger, maar ook lager zijn. De tweede beperking is dat niet iedere lijder wordt gemeld en dit kan automatisch een onderschatting van het werkelijke aantal introduceren. Bij deze studie werd gewerkt met de data van de rasvereniging. Lijders werden geïdentificeerd hetzij op basis van een enquête of na melding

van de eigenaar. En hoewel een rasvereniging het belang ziet van een correcte indeling sluit de auteur niet uit dat er honden met een structurele of valse epilepsie in de groep van idiopathische epilepsie zijn terechtgekomen of dat er ten onrechte lijders niet mee zijn genomen. In een ideale wereld worden de dieren uitsluitend opgenomen in een database als ze met zekerheid zijn gefenotypeerd door een deskundige. En dat kan moeilijker zijn dan men op het eerste gezicht kan denken. Een voorbeeld is het Markiesje. Hoewel de gemeten frequentie laag ligt (0,25 procent) had de database vervuld kunnen raken met inclusie van een andere neurologische aandoening die bij dit ras voorkomt (22). Bij jonge markiesjes komt een neurologische aandoening voor, welke zich manifesteert tussen drie en zes maanden, waarbij de pups een beeld laten zien van een verkramping tijdens het lopen. De aandoening laat zich beschrijven als een paroxysmale hyperekplexia of een zogenaamde paroxysmale kinesio gene dyskinesie en zou verward kunnen worden met een myoclonische of tonische epilepsie (13, 22). De incidentie van deze nieuwe aandoening, welke vaak fataal verloopt, wordt geschat op 1 procent. Bij vier van de negen rassen (Markiesje, de Weterhoun, de schapendoes en de Hollandse herder) ligt de gemeten incidentie wezenlijk lager dan het eerder vermelde gemiddelde van 0,6 a 0,75 procent (7, 8). Bij een, de Nederlandse Smoushond, is de gemeten incidentie 0,77 procent. Hoewel deze rasverenigingen de aandoening niet mogen bagatelliseren, behoeft het syndroom geen groot punt op de agenda te zijn. Anders is dit voor het Kooikerhondje, de Stabij, de Drentse patrijshond, en Saarlooswolfhond. Zowel het Kooikerhondje als de Stabij hebben een gemeten incidentie van 1,5 procent. Hoewel het niet duidelijk is hoe epilepsie bij deze rassen vererft, wordt regelmatig gespeculeerd dat het zich bij sommige rassen gedraagt als enkelvoudig recessief (14, 23-25). Bij de stabij lijkt het niet geslachtsgebonden te zijn, maar bij het kooikertje vonden we het vaker bij reuen. Bij een enkelvoudige recessieve vererving suggereert een lijderschap van 0,5 procent, wanneer er geen actieve selectie zou zijn, een dragerschap van 10 procent en een frequentie van 1,5 procent een dragerschap van 25 procent (26). Dat het gecompliceerder vererft zal voor zich spreken. Tot op heden is, het vele harde werken spijt, slechts bij enkele rassen, de Jack Russel terriër (27), Lagotto (28) en Belgische herder (29), een mutatie beschreven. Zolang we geen zicht hebben op de exacte vererving bij dat specifieke ras zal iedere rasvereniging, waarbij de

incidentie hoger ligt dan 0,75 procent een actief selectiebeleid moeten voeren. Een kanttekening is dat zowel bij de Stabij (1,5 procent) als Saarlooswolfhond (2,1 procent) de populaties een forse afname kennen van de genetische variatie. Bij de Stabij werd deze afname deels veroorzaakt door het zogenaamde populaire reu effect (30). En gelijk bij ieder ander ras komen bij de Stabij meerdere aandoeningen voor. Voor de Saarlooswolfhond ligt het nog gecompliceerder. De Saarlooswolfhond, een combinatie van de Duitse herder en een wolf, werd gecreëerd door Leendert Saarloos (1). Helaas betreft het hier een erg kleine populatie met inteelt coëfficiënten van 25 tot 60 procent. Recent is dan ook door de rasvereniging een eerste out-cross toegepast om de genetische variatie te vergroten.

Dat selectie, zelfs als we de mutatie niet kennen, kan werken blijkt uit studies verricht bij de Drentse patrijshond. De eerste publicatie dateert van 1986 (31). In 1986 werd de incidentie van tonisch-clonische gegeneraliseerde epilepsie vastgesteld op minstens 1,4 procent. Wanneer echter alle honden met mogelijke epilepsie werden meegenomen, kwam de incidentie toen op 9,4 procent (31). Inmiddels ligt de frequentie, mede dankzij een actief fokbeleid, rond de 2 procent.

En als laatste kanttekening wordt geplaatst het gegeven dat binnen ieder ras ook andere erfelijke ziektes voorkomen die hun eigen prioriteit kennen. Voorbeelden zijn degeneratieve myelopathie bij de Saarlooswolfhond (5 procent lijders, 40 procent dragers; bron AVLS) en polymyositis bij het Kooikerhondje (1,5 tot 2,5 procent lijders; bron Mandigers, ongepubliceerde data). Ziektes die ook hun eigen prioriteit kennen en dus altijd een spanningsveld met zich meebrengen als het gaat op de populatiegrootte en genetische diversiteit binnen dat ras.

Conclusie

Bij vier van de negen Nederlandse hondenrassen komt epilepsie vaker dan gemiddeld voor. De betrokken rasverenigingen, zullen vooralsnog, om de frequentie gelijk te houden of af te laten nemen, blijvend aandacht geven aan deze aandoening. Mede dankzij een actief fokbeleid werd bij een ras, de Drentse patrijshond, de incidentie teruggedrongen hetgeen bewijst dat selectie werkte. ●

Kijk voor de referenties op de TvD-website