

Epilepsie bij de (ras)hond - een uitdaging, zowel genetisch als therapeutisch

Dr. P.J.J. Mandigers, veterinaire neuroloog

Dierenarts-specialist, DVM, PhD, DipECVN, Europees Specialist Veterinaire Neurologie EBVS, Associate Professor bij het Expertise Centrum Genetica Diergeneeskunde | Utrecht & Evidensia Dierenziekenhuis Arnhem.

Lid van het International Veterinary Epilepsy Task Force and Dyskinesia Task Force.

Epilepsie komt niet alleen voor bij de mens, maar ook bij de hond en in mindere mate bij de kat. Bij de hond ligt de frequentie rond de 0.5 tot 1% [1-3]. Dit cijfer varieert per land omdat het afhankelijk is van welke honden soorten/rassen er in dat land voorkomen. Want hoewel we zowel spreken van een zogenaamde niet erfelijke idiopathische epilepsie is het gros een vermoedelijk genetische epilepsie [4]. Wanneer in een land vaker de rassen voorkomen, aangedaan met epilepsie, dan is in dat land de frequentie uiteraard hoger. Epilepsie bij de hond zien we het meest bij de herders, jachthonden en mollossers [3,4]. En zo zijn Nederlanders blijkbaar dol op bijvoorbeeld de Border Collie, de Drentsche Patrijshond, Australian Shepherd en Stabij, rassen waarbij we relatief vaak epilepsie zien [3-8]. En dus zien we in Nederland vaker epilepsie bij de hond dan in landen waar men een voorkeur heeft voor de kleinere honden-rassen waarbij we minder vaak epilepsie zien.

Gelijk het geval is humaan benaderen wij epilepsie op verschillende manieren. In de regel is de eerste benadering gericht op het vinden van de oorzaak [9]. Standaard is een goed klinisch onderzoek, aanvullend bloedonderzoek (TIER 1), MRI en CSF onderzoek (TIER 2) en indien mogelijk een EEG / DNA onderzoek (TIER 3) [1,9]. De indeling in de TIER groepen is gekozen om daarmee aan te geven hoe betrouwbaar de diagnose is. Uiteraard is ondersteunend filmmateriaal een 'must' daar er uiteraard een grote overlap is met bijvoorbeeld paroxysmale dyskinesie [10,11]. En dat is onze eerste grote uitdaging.

In 2015 heeft de International Veterinary Epilepsy Task Force (IVETF) een aantal publicaties geschreven waarin de indeling, diagnostiek, behandeling [1,9,12] maar ook de (vermoedelijke) erfelijkheid wordt besproken [4]. Hierin volgden we deels de richtlijnen van de ILAE [13,14] maar omdat meerdere situaties voor ons uniek zijn wijken we er ook op meerdere punten vanaf. Een belangrijke reden is dat er niet zoiets is als 'de hond'.

Er zijn meer dan 400 verschillende rashonden die allemaal hun eigen karakteristieken en genetisch profiel hebben [15,16]. En hoewel het gros van de rashonden gegeneraliseerde tonisch-clonische epilepsie hebben, zien we ook diverse focale presentaties en rasspecifieke vormen [4]. En ook varieert de respons op een behandeling. Zo reageert het gros van de Labrador Retrievers, Poedels en Labradoodles uitstekend op de behandeling maar is de kans op niet reageren en sterfte door de epilepsie groot bij de Border Collie en Australian Shepherd [3,7,8,17]. En daar ligt onze tweede grote uitdaging. Bijkomend is dat honden een zeer goed ontwikkeld afbraak en uitscheiding metabolisme hebben, hetgeen betekent dat het gros van de anti-epileptica een dusdanig korte halfwaardetijd krijgen, zodat het gebruik van de modernere middelen nauwelijks mogelijk is. In de regel kiezen we voor fenobarbital (effectiviteit van 70 à 80%), bromide (effectiviteit van 60 à 70%), levetiracetam (effectiviteit van 50%), imepitoin (effectiviteit van 50%) en sporadisch voor gabapentine, zonisamide, felbamaat etc [12,18-23].

Technieken zoals vagale stimulatie en deep-brain stimulatie worden wel onderzocht maar zijn vanwege de kosten niet inzetbaar in de praktijk [24]. En daar ligt onze derde grote uitdaging.

De vierde uitdaging is momenteel het genetisch onderzoek. Hiervoor is het correct fenotyperen enorm belangrijk. Maar zelfs als we optimaal beeldmateriaal hebben blijft het een uitdaging. Diverse varianten van paroxysmale dyskinesie lijken op (focale) epilepsie. Zo komt bij de Labrador Retriever zowel een focale als generaliseerde tonisch-clonische epilepsie voor [25,26], een specifieke mutatie in het Dynamin 1 gen (DNM1) die een zogenaamde Exercise Induced Collaps veroorzaakt [27,28] en een paroxysmale dyskinesie [29-32]. En hoewel de Labrador Retriever genetisch gezien, ten opzichte van de wolf, nog de beste genetische diversiteit heeft blijft het toch een ras met een grote mate van homozygotie die genetisch onderzoek soms compliceert [16,33].

Voor het harder maken van de diagnose kunnen we uiteraard ook EEG's maken. Echter het maken van een EEG kan een uitdaging zijn bij een hond. Allereerst heeft een hond een zeer forse m. temporalis hetgeen zeer vervelende spierartefacten introduceert. En bovendien is langdurige opname in een kliniek, wanneer de frequentie van de aanvallen laag is, niet praktisch. Ambulatoire EEG's zijn in opmars maar eigenlijk werkt het alleen als de hond slaapt of in rust is. Omdat het een behoorlijke uitdaging is, maken volgens een recent onderzoek, minder dan 50% van de veterinaire neurologen EEG's [34]. Dat het wel kan, ondanks de uitdagingen, is in 2017 gedemonstreerd in een zeer fraai opgezette studie, gepubliceerd in PNAS, waarin een gegeneraliseerde myoclonale epilepsie, voorkomend bij de Rhodesian Ridgeback, wordt beschreven [35]. De auteurs beschrijven het ziektebeeld, de EEG opnames, de pathologie en de genetische studie waarin ze een mutatie in het DIRAS gen identificeren als oorzakelijk. Het bijzondere van dit onderzoek is dat dezelfde auteurs voor het eerst absences, met behulp van een video-EEG, bij de hond hebben kunnen vastleggen [36]. Deze variant van epilepsie is wel uniek voor de hond. Op dit moment zijn er bij zeven rassen oorzakelijke mutaties beschreven die allemaal een unieke variant van epilepsie veroorzaken. De myoclonale epilepsie bij de Rhodesian Ridgeback [35], Lafora bij de Beagle, Basset en Dwergeteckel [37-40], juveniele epilepsie bij de Lagotto Romagnolo [41] en een ongepubliceerde mutatie die bij de Boerboel een focale epilepsie veroorzaakt [42]. Bij diverse rassen vinden we associaties en zelfs mogelijke varianten [5,43-46] maar tot op heden zijn deze nog niet bruikbaar voor de rashondenfokkerij.

Conclusie

Epilepsie bij de hond kent vele uitdagingen. Voor genetisch onderzoek is correct fenotyperen noodzakelijk en dat is, gezien de overlap met paroxysmale dyskinesie, niet altijd eenvoudig. Daarnaast zijn er veel rasverschillen in semiologie en is de respons op een therapie per ras verschillend.

Referenties

1. Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJ, Pakozdy A, Bhatti SF, De Risio L, Fischer A, Long S, Matiasek K, Munana K, Patterson EE, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Pumarola MB, Rusbridge C, Stein VM, Tipold A, Volk HA. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Vet Res*. 2015;11:182. Epub 2015/09/01. doi: 10.1186/s12917-015-0461-2. PubMed PMID: 26316133; PubMed Central PMCID: PMC4552272.
2. Heske L, Nodtvedt A, Jaderlund KH, Berendt M, Egenvall A. A cohort study of epilepsy among 665,000 insured dogs: incidence, mortality and survival after diagnosis. *Vet J*. 2014;202(3):471-6. Epub 2014/12/03. doi: 10.1016/j.tvjl.2014.09.023. PubMed PMID: 25457266.
3. Hamers MFN, Plonek M, Bhatti SFM, Bergknut N, Diaz Espineira MM, Santifort KM, Mandigers PJJ. Quality of life in dogs with idiopathic epilepsy and their owners with an emphasis on breed-A pilot study. *Front Vet Sci*. 2022;9:1107315. Epub 20230111. doi: 10.3389/fvets.2022.1107315. PubMed PMID: 36713869; PubMed Central PMCID: PMCPCMC9874297.
4. Hulsmeyer VI, Fischer A, Mandigers PJ, DeRisio L, Berendt M, Rusbridge C, Bhatti SF, Pakozdy A, Patterson EE, Platt S, Packer RM, Volk HA. International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC Vet Res*. 2015;11:175. Epub 2015/09/01. doi: 10.1186/s12917-015-0463-0. PubMed PMID: 26316206; PubMed Central PMCID: PMC4552344.
5. Beckers E, Bhatti SFM, Van Poucke M, Polis I, Farnir F, Van Nieuwerburgh F, Mandigers P, Van Ham L, Peelman L, Broeckx BJG. Identification of a Novel Idiopathic Epilepsy Risk Locus and a Variant in the CCDC85A Gene in the Dutch Partridge Dog. *Animals (Basel)*. 2023;13(5). Epub 20230223. doi: 10.3390/ani13050810. PubMed PMID: 36899667; PubMed Central PMCID: PMCPCMC10000155.
6. Mandigers PJJ. Het voorkomen van epilepsie bij de Nederlandse hondenrassen. *Tijdschrift voor diergeneeskunde*. 2017;(2):28-32.
7. Weissl J, Hulsmeyer V, Brauer C, Tipold A, Koskinen LL, Kyostila K, Lohi H, Sauter-Louis C, Wolf M, Fischer A. Disease progression and treatment response of idiopathic epilepsy in Australian Shepherd dogs. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2012;26(1):116-25. Epub 2011/12/21. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.00853.x. PubMed PMID: 22182230.
8. Santifort KM, Bertijn E, Bhatti SFM, Leegwater P, Fischer A, Mandigers PJJ. Phenotypic Characterization of Idiopathic Epilepsy in Border Collies. *Front Vet Sci*. 2022;9:880318. Epub 20220512. doi: 10.3389/fvets.2022.880318. PubMed PMID: 35647099; PubMed Central PMCID: PMCPCMC9133619.
9. De Risio L, Bhatti S, Munana K, Penderis J, Stein V, Tipold A, Berendt M, Farquhar R, Fischer A, Long S, Mandigers PJ, Matiasek K, Packer RM, Pakozdy A, Patterson N, Platt S, Podell M, Potschka H, Batlle MP, Rusbridge C, Volk HA. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC Vet Res*. 2015;11:148. Epub 2015/09/01. doi: 10.1186/s12917-015-0462-1. PubMed PMID: 26316175; PubMed Central PMCID: PMC4552251.
10. Santifort KM, Mandigers PJJ. Dystonia in veterinary neurology. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2022. Epub 20220910. doi: 10.1111/jvim.16532. PubMed PMID: 36086931.
11. Cerda-Gonzalez S, Packer RA, Garosi L, Lowrie M, Mandigers PJJ, O'Brien DP, Volk HA. International veterinary canine dyskinesia task force ECVN consensus statement: Terminology and classification. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2021;35(3):1218-30. Epub 20210326. doi: 10.1111/jvim.16108. PubMed PMID: 33769611; PubMed Central PMCID: PMCPCMC8162615.

12. Bhatti SF, De Risio L, Munana K, Penderis J, Stein VM, Tipold A, Berendt M, Farquhar RG, Fischer A, Long S, Loscher W, Mandigers PJ, Matiassek K, Pakozdy A, Patterson EE, Platt S, Podell M, Potschka H, Rusbridge C, Volk HA. International Veterinary Epilepsy Task Force consensus proposal: medical treatment of canine epilepsy in Europe. *BMC Vet Res.* 2015;11:176. Epub 2015/09/01. doi: 10.1186/s12917-015-0464-z. PubMed PMID: 26316233; PubMed Central PMCID: PMC4552371.
13. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, Engel J, French J, Glauser TA, Mathern GW, Moshe 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(4):676-85. Epub 2010/03/04. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x. PubMed PMID: 20196795.
14. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshe SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Schulze-Bonhage A, Somerville E, Sperling M, Yacubian EM, Zuberi SM. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia.* 2017;58(4):531-42. Epub 20170308. doi: 10.1111/epi.13671. PubMed PMID: 28276064.
15. Parker HG, Kim LV, Sutter NB, Carlson S, Lorentzen TD, Malek TB, Johnson GS, DeFrance HB, Ostrander EA, Kruglyak L. Genetic structure of the purebred domestic dog. *Science.* 2004;304(5674):1160-4. doi: 10.1126/science.1097406. PubMed PMID: 15155949.
16. Parker HG. Genomic analyses of modern dog breeds. *Mammalian genome: official journal of the International Mammalian Genome Society.* 2012;23(1-2):19-27. Epub 2012/11/10. doi: 10.1007/s00335-011-9387-6. PubMed PMID: 22231497; PubMed Central PMCID: PMC3559126.
17. Hulsmeyer V, Zimmermann R, Brauer C, Sauter-Louis C, Fischer A. Epilepsy in Border Collies: clinical manifestation, outcome, and mode of inheritance. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine.* 2010;24(1):171-8. Epub 2010/04/15. PubMed PMID: 20391637.
18. Charalambous M, Pakozdy A, Bhatti SFM, Volk HA. Systematic review of antiepileptic drugs' safety and effectiveness in feline epilepsy. *BMC Vet Res.* 2018;14(1):64. Epub 2018/03/04. doi: 10.1186/s12917-018-1386-3. PubMed PMID: 29499762; PubMed Central PMCID: PMC5834883.
19. Nessler J, Rundfeldt C, Loscher W, Kostic D, Keefe T, Tipold A. Clinical evaluation of a combination therapy of imepitoin with phenobarbital in dogs with refractory idiopathic epilepsy. *BMC Vet Res.* 2017;13(1):33. Epub 2017/01/26. doi: 10.1186/s12917-017-0957-z. PubMed PMID: 28118828; PubMed Central PMCID: PMC5264332.
20. Fredso N, Sabers A, Toft N, Moller A, Berendt M. A single-blinded phenobarbital-controlled trial of levetiracetam as mono-therapy in dogs with newly diagnosed epilepsy. *Vet J.* 2016;208:44-9. Epub 2015/11/27. doi: 10.1016/j.tvjl.2015.10.018. PubMed PMID: 26639829.
21. Charalambous M, Brodbelt D, Volk HA. Treatment in canine epilepsy--a systematic review. *BMC Vet Res.* 2014;10:257. Epub 2014/10/24. doi: 10.1186/s12917-014-0257-9. PubMed PMID: 25338624; PubMed Central PMCID: PMC4209066.
22. Stee K, Martle V, Broeckx BJG, Royaux E, Van Ham L, Bhatti SFM. Imepitoin withdrawal in dogs with idiopathic epilepsy well-controlled with imepitoin and phenobarbital and/or potassium bromide does not increase seizure frequency. *Vet J.* 2017;230:1-5. Epub 2017/12/07. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.10.003. PubMed PMID: 29208209.
23. Royaux E, Van Ham L, Broeckx BJ, Van Soens I, Gielen I, Deforce D, Bhatti SF. Phenobarbital or potassium bromide as an add-on antiepileptic drug for the management of canine idiopathic epilepsy refractory to imepitoin. *Vet J.* 2017;220:51-4. Epub 2017/02/14. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.01.002. PubMed PMID: 28190495.

24. Martle V, Van Ham L, Raedt R, Vonck K, Boon P, Bhatti S. Non-pharmacological treatment options for refractory epilepsy: an overview of human treatment modalities and their potential utility in dogs. *Vet J.* 2014;199(3):332-9. Epub 2013/12/07. doi: 10.1016/j.tvjl.2013.09.055. PubMed PMID: 24309438.
25. 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. PubMed PMID: 12041655.
26. Jaggy A, Faissler D, Gaillard C, Srenk P, Graber H. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *The Journal of small animal practice.* 1998;39(6):275-80. Epub 1998/07/23. PubMed PMID: 9673903.
27. Patterson EE, Minor KM, Tchernatynskaia AV, Taylor SM, Shelton GD, Ekenstedt KJ, Mickelson JR. 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. doi: 10.1038/ng.224. PubMed PMID: 18806795.
28. 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. PubMed PMID: 18981194.
29. Erlen A, Potschka H, Volk HA, Sauter-Louis C, O'Neill DG. Seizure occurrence in dogs under primary veterinary care in the UK: prevalence and risk factors. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine.* 2018;32(5):1665-76. Epub 20180914. doi: 10.1111/jvim.15290. PubMed PMID: 30216557; PubMed Central PMCID: PMC6189390.
30. Vanhaesebrouck A, Granger N, Garosi L. Extreme generalised muscular stiffness in young Labrador retrievers. *The Veterinary record.* 2012;170(6):161-2. Epub 2012/02/15. doi: 10.1136/vr.e946. PubMed PMID: 22331787.
31. Lowrie M, Garosi L. Natural history of canine paroxysmal movement disorders in Labrador retrievers and Jack Russell terriers. *Vet J.* 2016;213:33-7. Epub 2016/06/01. doi: 10.1016/j.tvjl.2016.03.007. PubMed PMID: 27240912.
32. Vanhaesebrouck AE, Shelton GD, Garosi L, Harcourt-Brown TR, Couturier J, Behr S, Harvey RJ, Jeffery ND, Matiasek K, Blakemore WF, Granger N. A novel movement disorder in related male Labrador Retrievers characterized by extreme generalized muscular stiffness. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine.* 2011;25(5):1089-96. Epub 2011/07/26. doi: 10.1111/j.1939-1676.2011.0757.x. PubMed PMID: 21781161.
33. Sutter NB, Eberle MA, Parker HG, Pullar BJ, Kirkness EF, Kruglyak L, Ostrander EA. Extensive and breed-specific linkage disequilibrium in *Canis familiaris*. *Genome Res.* 2004;14(12):2388-96. Epub 20041115. doi: 10.1101/gr.3147604. PubMed PMID: 15545498; PubMed Central PMCID: PMC534662.
34. Luca J, McCarthy S, Parmentier T, Hazenfratz M, Linden AZ, Gaitero L, James FMK. Survey of electroencephalography usage and techniques for dogs. *Front Vet Sci.* 2023;10:1198134. Epub 20230713. doi: 10.3389/fvets.2023.1198134. PubMed PMID: 37520003; PubMed Central PMCID: PMC10374286.
35. Wielaender F, Sarviaho R, James F, Hytonen MK, Cortez MA, Kluger G, Koskinen LL, Arumilli M, Kornberg M, Bathen-Noethen A, Tipold A, Rentmeister K, Bhatti SF, Hulsmeyer V, Boettcher IC, Tastensen C, Flegel T, Dietschi E, Leeb T, Matiasek K, Fischer A, Lohi H. Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017;114(10):2669-74. doi: 10.1073/pnas.1614478114. PubMed PMID: 28223533; PubMed Central PMCID: PMC5347561.

36. Wielaender F, James FMK, Cortez MA, Kluger G, Nessler JN, Tipold A, Lohi H, Fischer A. Absence Seizures as a Feature of Juvenile Myoclonic Epilepsy in Rhodesian Ridgeback Dogs. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2018;32(1):428-32. Epub 2017/12/02. doi: 10.1111/jvim.14892. PubMed PMID: 29194766; PubMed Central PMCID: PMC5787207.
37. Flegel T, Kornberg M, Muhlhouse F, Neumann S, Fischer A, Wielaender F, Konig F, Pakozdy A, Quitt PR, Trapp AM, Jurina K, Steffen F, Rentmeister KW, Flieshardt C, Dietzel J. A retrospective case series of clinical signs in 28 Beagles with Lafora disease. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2021;35(5):2359-65. Epub 20210905. doi: 10.1111/jvim.16255. PubMed PMID: 34486182; PubMed Central PMCID: PMC8478043.
38. Ahonen S, Seath I, Rusbridge C, Holt S, Key G, Wang T, Wang P, Minassian BA. Nationwide genetic testing towards eliminating Lafora disease from Miniature Wirehaired Dachshunds in the United Kingdom. *Canine genetics and epidemiology*. 2018;5:2. Epub 2018/04/04. doi: 10.1186/s40575-018-0058-8. PubMed PMID: 29610669; PubMed Central PMCID: PMC5869781.
39. Hajek I, Kettner F, Simerdova V, Rusbridge C, Wang P, Minassian BA, Palus V. NHLRC1 repeat expansion in two beagles with Lafora disease. *The Journal of small animal practice*. 2016;57(11):650-2. Epub 2016/10/27. doi: 10.1111/jsap.12593. PubMed PMID: 27747878; PubMed Central PMCID: PMC5658008.
40. 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. PubMed PMID: 14635965.
41. Jokinen TS, Metsahonkala L, Bergamasco L, Viitmaa R, Syrja P, Lohi H, Snellman M, Jeserevics J, Cizinauskas S. Benign familial juvenile epilepsy in Lagotto Romagnolo dogs. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2007;21(3):464-71. Epub 2007/06/08. PubMed PMID: 17552452.
42. Stassen QEM, Grinwis GCM, van Rhijn NC, Beukers M, Verhoeven-Duif NM, Leegwater PAJ. Focal epilepsy with fear-related behavior as primary presentation in Boerboel dogs. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*. 2019;33(2):694-700. Epub 20181222. doi: 10.1111/jvim.15346. PubMed PMID: 30580458; PubMed Central PMCID: PMC6430876.
43. Kinsey N, Belanger JM, Mandigers PJJ, Leegwater PA, Heinonen T, Hytonen MK, Lohi H, Ostrander EA, Oberbauer AM. Idiopathic Epilepsy Risk Allele Trends in Belgian Tervuren: A Longitudinal Genetic Analysis. *Genes (Basel)*. 2024;15(1). Epub 20240118. doi: 10.3390/genes15010114. PubMed PMID: 38255002; PubMed Central PMCID: PMC10815166.
44. Belanger JM, Heinonen T, Famula TR, Mandigers PJJ, Leegwater PA, Hytonen MK, Lohi H, Oberbauer AM. Validation of a Chromosome 14 Risk Haplotype for Idiopathic Epilepsy in the Belgian Shepherd Dog Found to Be Associated with an Insertion in the RAPGEF5 Gene. *Genes (Basel)*. 2022;13(7). Epub 20220623. doi: 10.3390/genes13071124. PubMed PMID: 35885906; PubMed Central PMCID: PMC9323784.
45. Jenkins CA, Risio LD, Heinonen T, Johnson J, Kennedy LJ, Short AD, Bhatti SFM, Foster D, Leegwater P, Jokinen TS, Packer R, Santifort K, Mandigers P, Volk H, Mellersh CS, Hytönen M, Lohi H, Ricketts SL. Idiopathic epilepsy in the Border Collie: using genome-wide association study and whole genome sequencing approaches to identify genetic risk factors. *International Conference on Canine and Feline Genetics and Genomics Conference; Alabama USA2022*.
46. 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. PubMed PMID: 10994924.