

Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar

Állattenyésztési, Takarmányozástani és Laborállat-tudományi Intézet,

Állattenyésztési és Genetikai Osztály

# **A kutyák epilepsziás megbetegedésének öröklődése (Irodalmi áttekintés)**

**Készítette:** Méhész Mária Virág

**Témavezető:** Dr. Zöldág László egyetemi tanár (SZIE, ÁOTK)

Budapest

2014

# Tartalom

1. Bevezetés.....	2
2. Irodalmi áttekintés.....	4
2.1. Anyag és módszer .....	4
2.2. Eredmények .....	5
2.2.1. Az epilepszia .....	5
2.2.2. Az epilepszia tünetei .....	6
2.2.3. EEG .....	8
2.2.4. Diagnózis .....	9
2.2.5. Gógykezelés.....	10
2.2.6. Kórjóslat .....	12
2.2.7. Megelőzés.....	12
2.3. Az epilepszia öröklődése .....	12
2.3.1. Az emberi epilepszia öröklődése .....	13
2.3.2. Egér epilepszia öröklődése .....	14
2.3.3. Kutyák idiopáthiás epilepsziájának öröklődése .....	14
2.3.4. A kutyák egyes másodlagos epilepsziáinak öröklődése.....	21
2.3.5. Legújabb kutatások .....	22
3. Megvitatás .....	23
4. Következtetések .....	25
5. Összefoglalás .....	27
6. Summary.....	29
The inheritance of canine epilepsy .....	29
7. Köszönetnyilvánítás .....	31
8. Irodalomjegyzék .....	32

## 1. Bevezetés

A kutyák epilepsziás megbetegedése személy szerint régóta foglalkoztat. Először 12-13 éves koromban talákoztam a kórfórmával, amikor az első kutyámnak először volt görcsrohama. Onnantól kezdve a mindennapjaim részévé vált, hogy az állatorvosunk által felírt gyógyszerekkel kezeltem, azonban az egyre növekvő dózisok ellenére viszonylag fiatalon, 6 éves korában elpusztult a betegség következtében. Akkor vettem újra kezembe a törzskönyvét, amelyben feltűnt, hogy a családfájában gyakoriak voltak az egyezések. (1. táblázat) Felmerült bennem a gyanú, hogy esetleg valamilyen genetikai háttere lehetett a betegségének. Persze ekkor még csak találgattam, 15 évesen a gimnáziumi tanulmányaimra tudtam hagyatkozni, a kérdés viszont azóta is foglalkoztat. A második kutyám sajnos szintén epilepsziás, annak ellenére, hogy az ő törzskönyvében jóval kevesebb az egyezés. A tenyésztője „garanciát” vállalt, hogy nem lesz ilyen betegsége a kutyánknak, de valószínűleg ezt minden megalapozottság nélkül jelentette ki.

1. Táblázat: Betyár törzskönyve

BETYÁR	CICERÓ	ALPHA	HAYAPARK	BRANDY
				RÖFI
			ALIZ	BRIX
		BÓRA		CANDY
			ALPHA	HAYAPARK
			CUKI	ALIZ
	FÁNI	THEO		CSUCSU
			ZACHARIAH	DIKI
				PIN
		LEONÓRA	PASSION	ZITHER
				SOLO
			TEDDY	ACTRESS
				ERNIE
				RÉZI
			CSIPSZI	CSUCSU
		DIKI		

Dolgozatomban szeretnék kitérni az epilepsziás megbetegedés formáira, lehetséges okaira, különös tekintettel az idiopathicus epilepsziára. A humán epilepszia genetikai háttere nagymértékben feltárt, röviden ismertetem az eredményeket. Leggyakoribb modellként az egereket használják a genetikai kísérletekre, a bennük megismert mutációkat is megemlítem. Kutyák esetében a kutatások egészen régen megkezdődtek, már az 1970-es években is folytak kísérletek az epilepszia okaira, öröklődésére vonatkozóan. Sajnos a mai napig nem teljesen feltárt az összes fajtában a kórforma genetikai háttere, de a kutatások egyre bővebbek, kifinomultabbak. Ezeket az eredményeket az egyes fajtákra vonatkozóan időrendben bemutatom, felvázolom a közös, minden fajtára jellemző vonásokat, valamint leírom a legújabb kutatási eredményeket is. Javaslatot teszek a további vizsgálati irányokra, valamint az epilepszia csökkentésére, kiszűrésére is.

## **2. Irodalmi áttekintés**

### **2.1. Anyag és módszer**

Kutatásom során a kórformával kapcsolatos szakirodalmat tanulmányoztam, a legújabb kutatásokat is megkerestem és kielemeztem. Az epilepszia, mint betegség megismeréséhez elsősorban a belgyógyászati tankönyvet használtam, valamint a könyv vonatkozó forrásmunkáit is átolvastam. Az interneten rákerestem különböző szakcikkekre, mind az emberi, mind az állati epilepsziával kapcsolatban, így frissebb eredményeket is megismerhettem.

A betegség gyógykezelésével kapcsolatos információkat részben a belgyógyászat tankönyvből ismertem meg, valamint az állatorvosi gyógyszer-tan könyvből. E téren saját tapasztalataim is vannak, hiszen évek óta kezelem a kutyáimat epilepszia ellenes szerekkel, természetesen a saját állatorvosunk utasításai szerint.

A kutyák epilepsziájának genetikájához igen széles körben gyűjtöttem szakirodalmat. A betegség leírásához használt egyéb szakirodalomhoz gyakran olyan referencia munkákat használtak, melyek bővebben foglalkoznak ezzel a témakörrel. Az interneten keresve nagyon sok olyan munkát találtam, melyek egy-egy önálló fajtában kutatták az epilepsziát, az ilyen cikkekben szinte minden esetben szó esik a betegség genetikájáról is. Számos olyan internetes oldal is fellelhető, melyek a kutyák epilepsziájával foglalkozik. Ezeknek nagy része természetesen inkább a tulajdonosoknak szól, azonban jó eséllyel lehet komoly tudományos munkákat is találni. Sok esetben egy-egy cikk referencia gyűjteményében újabb hasznos munkákat találtam. Az Állatorvos Tudományi Egyetem Könyvtárában a segítőkész munkatársak rendelkezésemre bocsátották a szükséges cikkeket, valamint igyekeztek további szakirodalmat javasolni. Ismerőseim javaslatára felkerestem Dr. Czeibert Kálmánt, az egyetem munkatársát, aki bővebben foglalkozik az epilepsziával. Az ő segítségével a legújabb kutatási eredményekhez is hozzájuthattam, így elmondhatom, hogy kellőképpen átfogó szakirodalom állt rendelkezésemre, melyek alapos tanulmányozása során megismerhettem a kórforma jelenleg ismert öröklődési módjait, az azonosított géneket és az azokon előforduló kóros mutációkat.

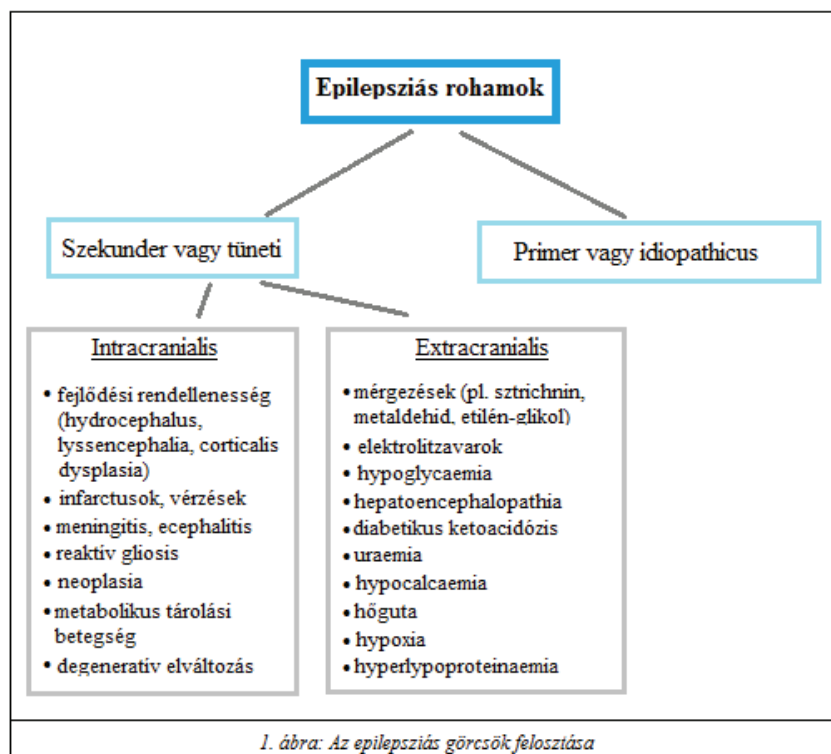
## 2.2. Eredmények

### 2.2.1. Az epilepszia

A kórforma már ie. 2000-ben is ismert volt, azonban sokáig tévesen ítélték meg. Ez már elnevezésében is megmutatkozik: *epilambien*: (gör.): megszállottság; *morbus sacer*: (lat.): szent betegség. Az epilepsziás betegekről már a Bibliában is említést tettek (Máté 17:14-21). Az ókorban nagy tisztelet övezte ezeket a betegeket, isteni ajándéknak tekintették állapotukat. A két leghíresebb ókori epilepsziás ember Julius Caesar és Nagy Sándor volt. A későbbi korokban is voltak kiemelkedő tehetségű epilepsziás emberek, többek között Gustave Flaubert, Charles Dickens, Fjodor Mihajlovics Dosztojevszkij, Vincent van Gogh és Alfred Nobel. (Wikipedia)

A kutyák egyik leggyakoribb idegrendszeri megbetegedése az epilepszia, ami ismétlődő, jellegzetes tonico-clonicus görcsrohamok formájában jelentkezik. Az agykéregben jelentkező túlzott, vagy hypersinchronisált elektromos aktivitás klinikai manifesztációja a roham. (Thomas, 2000) Az idegsejtek kóros érzékenysége kialakulhat membránkárosodás, elektrolitmilió változás, gátló és izgató hatások kiegyenlítetlensége, rendellenes transzport mechanizmusok vagy dendritikus gátlás következtében. (Kathmann, Jaggy, 2004) El kell különítenünk egymástól a primer, más néven idiopathicus epilepsziát (IE) és a szekunder, vagy szerzett epilepsziát.

(1. ábra) Idiopathicus epilepsziáról akkor beszélünk, ha klinikai vizsgálatokkal semmiféle olyan elváltozást nem észlelünk, amely a görcsrohamot okozhatná, a hónapokkal később végzett vizsgálatok is hasonló eredménnyel zárulnak, valamint a görcsrohamok kezelés nélkül később megismétlődnek. (Karsai,



Vörös, 1999) A primer és szekunder epilepszia előfordulási aránya gyakorlatilag 50-50%.

Az IE-s görcsroham okaként a corticalis és subcorticalis neuronokban és környezetükben bekövetkező olyan biokémiai változásokat lehet megjelölni, melyek időszakonként görcskeltő impulzusokat hoznak létre, és melyek nagy valószínűséggel genetikai okokból alakultak ki. Az összes kutyában az idiopathicus epilepszia prevalenciája megközelítőleg 1% (Mette et al. 2002), azonban egyes fajtákban jelentősen gyakoribb. Fajtadiszpozíció merül fel a beagle, német juhász, tacsó, uszkár, spániel, ír szetter, labrador és golden retriever kutyákban. (Karsai, Vörös 1999) További fajtákat jelölt meg William B. Thomas: belga juhász, wolfspitz, collie. (Thomas, 2000) A. Jaggy és mtsai. az eddig felsoroltakon túl említette még a bernáthegyit, berni pásztorkutyát, belga juhászt, ír terriert, huskyt, skótjuhászt, boxert, schnautzert, valamint a drótszőrű foxterriert. (Jaggy, Bernardini, 1998) I. Kathmann és mtsa kiegészítették a felsorolást a cesky terrierrel és a svájci hegyikutyával. (Kathmann, Jaggy 2004) Megfigyelték továbbá, hogy egyes fajtákon belül bizonyos szubpopulációkban gyakoribb az epilepszia megjelenése.

### 2.2.2. Az epilepszia tünetei

Az idiopathicus epilepszia tünetei nem mutatnak minden egyedben teljesen azonos képet, azonban bizonyos stádiumokat elkülöníthetünk egymástól.

A *prodromalis szakasz* a görcsrohamot megelőző néhány percben-órában figyelhető meg, extrém esetben akár egy vagy több napig is eltarthat. Ilyenkor az állat jellemzően nyugtalan, fél, keresi a gazda társaságát, elbújik, maga elé mered, bevizel, remeg, nyálzik. Ezek a tünetek egyes esetekben annyira gyengék, hogy a tulajdonosnak fel sem tűnnek, esetleg olyan rövid ideig tartanak, hogy nem lehet bizonyosan elkülöníteni a következő fázistól, az aurától. A megfigyelések szerint prodromalis szakasz csupán az esetek felében látható. (Jaggy, Heynold 1997)

Az *aura*, más néven praeictus során az állat magatartásbeli változásai szembetűnőbbek lesznek, a kutya felvonyít, ugat, nyálzik, hány, bevizel, esetleg spontán bélsarat ürít. A kutyák kétharmadában ez a szakasz néhány percig, maximum egy óráig tart. (Jaggy, Bernardini 1998) Extrém esetben elhúzódhat több óráig is.

Az *ictus* általában rövid, 1-5 perces időszak, esetenként ennél jóval hosszabb is lehet. Ilyenkor legtöbbször generalizált görcsroham figyelhető meg, időnként tonico-clonicus aktivitással. Az ictus érheti pillanatszerűen, rögtön generalizáltan az állatot, máskor parcialisan kezdődik az arc- és fejjizmok unilaterális rángásával és csak később generalizálódik. A roham során a

kutya opisthotonusban, merevgörcsös állapotban az oldalán elfekszik, majd a végtagizmok görcsös rángásba kezdenek. Az állat légzése rendszertelen, esetleg cyanosis látható. Előfordulhat csak tonicus, csak clonicus, atonicus és myoclonicus roham is. Az állatok többsége tudatát veszti, azonban megfigyeltek olyan eseteket is, amikor a tudat mindvégig ép maradt. (Karsai, Vörös 1999)

A *postictus* során az állat visszanyeri tudatát, kimerültség, pupillatágulat, kényszermozgás, diszorientáció, félelem, elbűvás, izgatottság, éhség, szomjúság, esetleg agresszivitás figyelhető meg. Ritkán átmeneti vakságot is megfigyeltek. Ez a szakasz néhány percig, esetleg órákig tarthat. (Karsai, Vörös 1999)

Epilepsziás nagy roham, úgynevezett grand mal az esetek mintegy 75%-ban fordul elő, ebből 90% tudatvesztéssel. A tudat inkább a törpe fajtáknál marad megtartott, esetükben a gazda simogatása, nyugtatása elősegíti a görcs oldódását. Nagy testű fajtákra jellemző, hogy a rohamok súlyosabbak, gyakoriságuk az idő előrehaladtával nő. (Kathmann, Jaggy 2004)

A partialis, gócos rohamok jelentkezhetnek egyszerű motoros, visceralis vagy szenzoros aktivitás formájában, vagy komplex, pszichomotoros rohamként. Ilyenkor ok nélkül agresszívvá válhatnak, rátámadnak a gazdára, más állatokat támadnak meg, üres rágás, nyelés figyelhető meg, céltalanul járkálnak vagy hallucinálnak. Különleges pszichomotoros roham az úgynevezett „légykapkodás”, amikor a kutya nem létező legyek után kapkod, esetleg még le is nyeli azt. Ezt a jelenséget gyakrabban figyelték meg cavalier king charles spánielben, berni pásztorban, tacsókban, törpe schnautzerben és bobtailben. (Kathmann, Jaggy 2004)

A rohamok többsége pihenő, nyugodt állatokon jelentkezik, nem az aktív izomtevékenységek során. A rohamok jelentős hányada éjszaka éri a kutyát. Előfordul, hogy görcsroham alakul ki, ha hirtelen nagy zajjal felébresztik az állatot, vagy más stressz hatások érik. (Karsai, Vörös 1999) Megfigyelték, hogy az alvás hosszabb távú megvonása, utazás, villódzó fények, evés, ivás, állatorvosi rendelő, nőstények esetén az ösztroosz, esetleg valamilyen lelki megrázkódtatás is kiválthatja a rohamot. (Thomas, 2000)

Az epilepsziás görcsrohamok jelentkezhetnek ritkán, 1-2 havonta, esetleg félévente, más esetben hetente többször is. Clusternek nevezzük, amikor egy napon többször egymás után alakul ki roham, rövid köztes állapotokkal, amikor a kutya visszanyeri a tudatát. A cluster gyakran status epilepticusba alakulhat át, amikor huzamosabb ideig az állat görcsös állapotban van. 20 percnél tovább tartó roham az agy maradandó károsodását okozhatja.



(Kathmann, Jaggy 2004) A görcsök jelentkehetnek rendszertelenül, más esetben naptárszerű pontossággal. Egyes egyedeknél az idő előrehaladtával a rohamok egyre sűrűbbé válnak és egyre súlyosabb lefolyásúak lehetnek, ami annyira leronthatja az állat életminőségét, hogy végül euthanasiára kerül sor. (Karsai, Vörös 1999)

Az első görcsroham többnyire 1-3 éves kutyákban jelentkezik, azonban előfordulhat egy éves kor alatt és 3 éves kor fölött is. Egyes szerzők szerint kanokban gyakrabban fordul elő, ezt mások cáfolják. A megfigyelések szerint az ivartalanításnak nincs jelentős hatása a rohamok kialakulására. (Karsai, Vörös 1999)

Idiopathicus epilepszia esetén két görcsroham között nem lehet megfigyelni semmiféle klinikai tünetet, az állat egészségesnek látszik. Másodlagos epilepszia során előfordulhatnak tünetek a rohamok közötti időszakokban is, valamint a kórelőzmény is utalhat valamilyen agyvelő-megbetegedésre. Az agyvelő bizonyos területeiről kiinduló rohamok esetén a test adott területein kezdődnek a görcsök. A cortex frontalis lebenyéből kiinduló unilaterális impulzusok a test ellenoldalán okoznak izom-összehúzódásokat, míg a temporalis lebenyből kiinduló görcsök során viselkedésbeli változásokat is megfigyelhetünk. Szerzett epilepszia esetén a prodromalis szakasz és az aura elmarad. Sokszor a lokális eredetű görcs olyan gyorsan generalizálódik, hogy nem lehet megfigyelni a kiindulását, azonban a motoros aktivitás asszimetriája utal az elváltozás helyére. Míg az idiopathicus epilepszia esetén a rohamok általában nem sűrűsödnek, a tüneti epilepsziában egyre gyakrabban, egyre súlyosabb formában jelentkeznek. (Karsai, Vörös 1999)

### **2.2.3. EEG**

Mivel az epilepszia funkcionális agyvelő betegség, az elektroencefalográfiás vizsgálatok a kórforma megismerését elősegíthetik. Az EEG diagnosztikai értékét azonban rontja az a tény, hogy állatokon ilyen jellegű vizsgálatot csak narkózisban tudunk végezni, azonban az altatás nagyban befolyásolhatja az eredményt. Ezért egy nagyon szigorúan megszabott protokoll szerint altatják az állatot a vizsgálathoz, így viszonylag megbízható eredményt kaphatunk az IE diagnózisához. A kutatások szerint az idiopathicus epilepsziás kutyák interictalis EEG-je kortól, nemtől, fajtától függetlenül rohamszerű „spike-and-sharp” hullámkomplexumokat adott. Gócos epilepsziás állatok 1/3-ában, generalizált epilepsziások felében, egészséges egyedek 10%-ában szabálytalan időközökben növekvő  $\beta$ -aktivitás figyelhető meg. Majdnem minden IE-s páciens EEG-jén egységes, rohamszerű elváltozások láthatóak. A szimptomás és idiopathicus epilepszia jól elkülöníthető EEG alapján, hiszen szerzett epilepszia esetén az

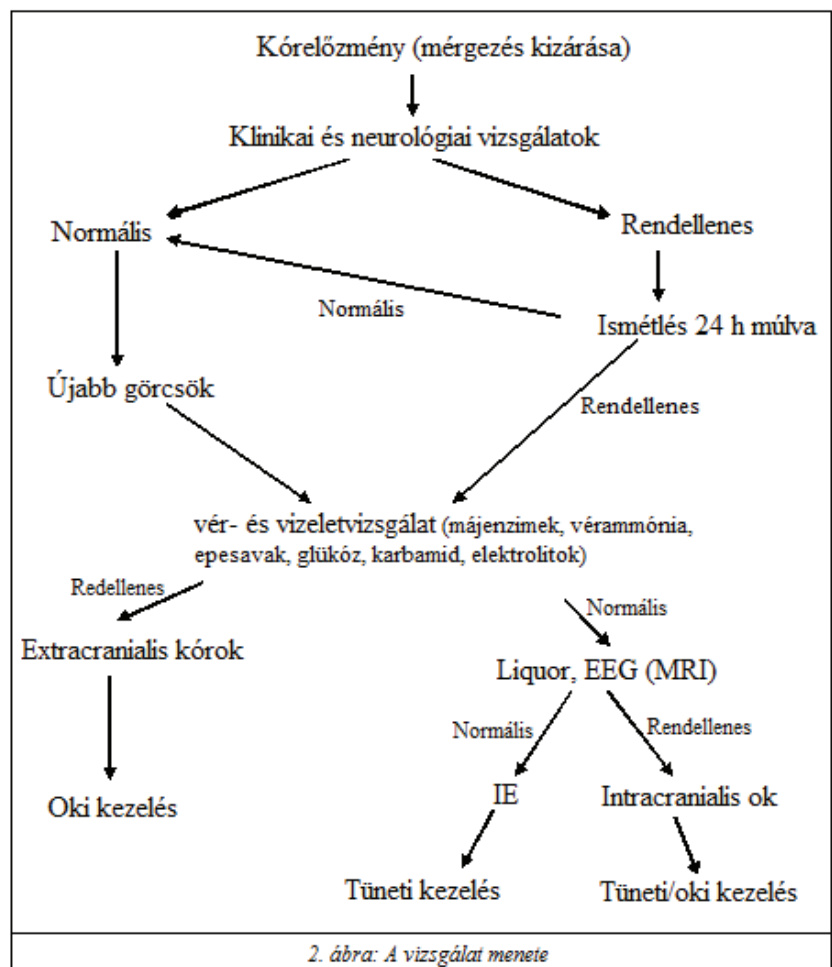
EEG elváltozás az agyvelői károsodásnak megfelelő. (Jaggy, Heynold 1997) Dr. Kiss Gabriella az országban egyedülálló módon az EEG vizsgálatot nem altatott állapotban, hanem csupán acepromazin sedatióban végzi, így az állat éberebb, a vizsgálat pontosabb lehet. Az acepromazin megszünteti a kutya akaratát, emellett pedig optimális izomrelaxációt biztosít a felvétel idejére. (Perényi, 2008)

### 2.2.4. Diagnózis

Az idiopathicus epilepsziát kizárásos diagnózissal tudjuk meghatározni, jellemző klinikai tünetei nem ismertek. (2. ábra) Az EEG vizsgálat során megfigyelhető jellegzetes eltérések utalhatnak csupán a kórforma jelenlétére, azonban ezek hiánya sem zárja ki az idiopathicus epilepsziát. A másodlagos epilepsziától elkülöníteni nem egyszerű feladat, csupán alapos, átfogó vizsgálatokkal lehetséges.

Általánosságban elmondható, hogy az IE esetén megfigyelhető a prodromalis szakasz valamint az aura, a görcsroham mindvégig szimmetrikus, a beteg állapota legtöbbször hosszú időn keresztül változatlan.

Szerzett epilepszia során a prodromalis szakasz és az aura elmarad, általában gócosan indul ki a görcsroham és csak később generalizálódik, valamint az idő előrehaladtával fokozatosan romlik a beteg állapota, sűrűsödnek és súlyosbodnak a rohamok. A szerzett epilepsziára a kórelőzményi adatok is utalhatnak, valamint egyéb idegrendszeri tüneteket is megfigyelhetünk az interictalis szakaszban. (Jaggy, Heynold 1997)



## 2.2.5. Gyógykezelés

Mivel az idiopathicus epilepsziát gyógyítani nem lehet, így a tünetek csökkentésére, megszüntetésére kell törekednünk. Elsősorban a rohamok megelőzése, valamint a status epilepticus (egymást követő epilepsziás rohamokkal járó állapot) kezelése a cél. Másodlagos epilepszia esetén az oki kezelés mellett általában a tüneti kezelés is indokolt.

### 2.2.5.1. A görcsrohamok megelőzése

A gyógyszeres kezelés kiválasztásánál elsődleges szempont, hogy az állat tüneteit elfogadható szintre csökkentsük, olyan módon, hogy az a lehető legkevesebb nemkívánatos következménnyel járjon. Megfelelő kezeléssel elérhető, hogy az állat rohamai megszűnjenek vagy csökkenjenek, bizonyos esetekben azonban nem történik változás a gyógyszer applikáció ellenére sem. Általánosságban elmondható, hogy a szerzett epilepszia kezelése nem tér el a primer epilepsziától, azonban az eredmény ilyenkor jóval bizonytalanabb, ritkábban sikerül megszüntetni vagy csökkenteni a görcsöket. (Karsai, Vörös 1999)

Gyógyszeres terápia bevezetése előtt, ha a rohamok nem túl súlyosak és ritkán jelentkeznek, érdemes mérlegelni, hogy nem érdemesebb-e tolerálni a görcsöket, mint vállalni a folyamatos gyógyszeres kezelést és az esetleges nem kívánt mellékhatásokat. A prevenció csak a kezelést vállalni tudó, együttműködő tulajdonossal lehetséges, ugyanis a megfelelő hatás eléréséhez az állatnak élete végéig kúraszerűen adagolni kell a gyógyszereket. Az állandó vérkoncentráció eléréséhez napi 2-3x kell adni a kiválasztott szereket. Megfigyelték, hogy akár egy kimaradt dózis is roham kialakulásához vezethet, ezért különösen fontos odafigyelni, hogy az állat megkapja az előírt mennyiséget. Érdemes olyan szert választani, amit orálisan a tulajdonos is könnyedén be tud adni a kutyának. (Karsai, Vörös 1999)

Mivel a kutyákban és macskákban a gyógyszerek kinetikája eltér a humán páciensekétől, ezért az emberi anticonvulsiva szerek adása akadályokba ütközik. Kutyáknál a leggyakrabban használt szerek a fenobarbital készítmények (*Sevenal tabl.*, *Sevenaletta tabl.*), primidon készítmények (*Sertan tabl.*), karbamazepin készítmények (*Tegretol tabl.*, *Neurotop tabl.*, *Stazepine tabl.*) és a kálium-bromid vagy egyéb bromidok. Ritkán alkalmaznak fenitoin készítményeket is (*Diphedan tabl.*) vagy clonazepam készítményeket (*Clonazepam tarchonim tabl.*) kiegészítő terápiaként fenobarbital mellé. Újabban a humán medicinában jó eredményeket mutató felbamát (*Taloxa tabl.*) is eredményesnek bizonyult a kutyák epilepsziájának megelőzésében is. Macskákban a felsoroltak közül a primidon nem alkalmas

preventív kezelésre, azonban a diazepam (*Seduxen tabl.*) felezési ideje náluk lényegesen hosszabb, mint kutyákban, így ezt a szert tartósan alkalmazhatjuk a rohamok megelőzésére. (Karsai, Vörös 1999)

A **fenobarbital** átlagos adagja kutyáknak 1-2 mg/ttkg 12 óránként, per os. Lehetséges mellékhatása a szédülés, nystagmus, ataxia, szedáció, depresszió, polyphagia, polyuria. A mellékhatások hosszabb idejű adagolás esetén csökkenhetnek. (Gálfí et al. 2010) A terápia annál eredményesebb, minél korábban megkezdjük az adagolását az epilepszia megállapítása után. Általánosságban elmondható, hogy a fenobarbital kezelés az esetek 1/3-ában megszünteti, 1/3-ában csökkenti a rohamokat, a fennmaradó 1/3-ban pedig nem okoz szembetűnő változást. Megfigyelték, hogy idősebb kutyákban kedvezőbb eredményeket értek el vele. (Karsai, Vörös 1999)

A **primidon** a fenobarbital 2-dezoxi analógja, a szervezetben fenobarbitallá alakul át, így a hatása nem különbözik az előbb ismertetettől. Tilos kombinációban alkalmazni barbiturátokkal, hiszen így túladagolás lépne fel. (Gálfí et al. 2010)

A **karbamazepint** általában fenobarbitállal vagy primidonnal kombinációban alkalmazzák, ha azok önállóan nem hoznak megfelelő eredményt. (Gálfí et al. 2010)

**Kálium-bromidot** akkor kezdünk használni, ha más egyéb gyógykezelés eredménytelennek bizonyul. Átlagos adagja 30-40 mg/ttkg/24 óra. Terápiás sávja szűk, alkalmazása óvatosságot igényel. (Karsai, Vörös, 1999)

#### **2.2.5.2. A status epilepticus kezelése**

Epilepsziás roham kialakulása esetén fontos tudni, hogy a kutyával való bánás odafigyelést igényel, mivel az állat legtöbbször nincs tudatánál, veszélyt jelenthet a környezetére. A tulajdonost erről mindenképpen tájékoztatni kell. Hasznos lehet, ha az állatot puha fekhelyen helyezik el, így megelőzhető, hogy roham közben fizikai sérüléseket szenvedjen el. Friss levegő biztosításával több oxigénhez juthat az állat agya, így ezzel is elősegíthetjük a görcsroham mielőbbi oldódását. (Karsai, Vörös 1999)

Hosszan tartó (több mint 20 perc) status epilepticus az agy szövetét tartósan károsíthatja, ezért az elhúzódó rohamokat kezelni szükséges. Erre az egyetlen hatásos szer a diazepam (*Seduxen injekció és tabl., Diazepam rectalis oldat*). I.v. adagolva 0,5-1 mg/ttkg mennyiség a hatását azonnal kifejti. Szükség esetén megismételhető 0,3-0,5 mg/ttkg egy, majd négy óra múlva,

napi adagja maximum 1,5-2 mg/ttkg. (Karsai, Vörös 1999) Rectalis oldatként a tulajdonos is könnyedén beadhatja az állatnak roham esetén.

Az epilepsziás roham után glükóz oldat adása hasznos lehet, ugyanis a görcsök miatt hypoglykaemia alakulhat ki, ami újabb rohamokhoz vezethet. Leghatásosabb, ha parenteralisan 2-50 ml 40%-os Glucosum injekciót adunk (Karsai, Vörös 1999), de otthoni körülmények között szőlőcukros víz itatása is hasznos lehet.

### **2.2.6. Kórjóslat**

Az IE megfelelő gyógykezeléssel kedvező kórjóslatú, a rohamok számát csökkenteni lehet, esetleg tünetmentesség is elérhető. Előfordulnak azonban terápiareszisztens kutyák is, a megfigyelések alapján ez a nagytestű fajtákra jellemzőbb. Egyes esetekben a gyógyszeres kezelés ellenére a rohamok súlyosabbak és gyakoribbak lesznek, cluster jelentkezik, majd status epilepticus alakul ki, ami az állat másodlagos agyvelő-károsodását okozhatja. Egyes tanulmányok alapján az epilepsziás kutyák átlagos élettartama mintegy két évvel elmarad egészséges társaikétól. (Karsai, Vörös 1999)

### **2.2.7. Megelőzés**

Mivel az idiopathicus epilepszia kezelésére még nem találtak olyan szert, amely minden állatban véglegesen megszüntetné a görcsrohamokat és súlyos mellékhatásokat sem okozna, ezért a legfontosabb célkitűzés a kórforma megelőzése. Régóta felmerült már annak a lehetősége, hogy genetikai alapokon nyugszik a betegség. Erre a legfőbb bizonyíték, hogy egyes fajtákban jóval gyakrabban jelenik meg, mint más kutyákban. Feltehetőleg célzott szelekcióval nagymértékben visszaszorítható lenne az epilepszia. Ehhez azonban ismernünk kell a betegség pontos öröklését, az epilepsziát okozó géneket és génmutációkat, azok egymásra gyakorolt hatásait valamint a környezeti tényezőket is.

## **2.3. Az epilepszia öröklődése**

Régóta fennáll a gyanú, hogy az epilepszia egyes formái genetikai alapokon nyugszanak. A legtöbb erre vonatkozó kutatás az emberi epilepsziát hivatott feltárni. Sokszor egér modelleket alkalmaztak a kísérletekre, ugyanis különböző fajokban előfordulhatnak olyan ortológ gének, melyek mutációi felelősek ezért a betegségért. Ha egy fajban azonosítanak egy ilyen gént, megvizsgálják más fajokban is a jelenlétét és kapcsolatát a betegséggel. Ilyen módon az emberi epilepszia feltárásában jelentős szerepe van a kutyák vizsgálatának is.

Sajnos máig egyik fajban sem sikerült teljes mértékben megismerni az epilepszia öröklésmenetét, azonban már jelentős eredményeket értek el a kutatók.

### 2.3.1. Az emberi epilepszia öröklődése

Embereknél az epilepszia a gyermekek 1%-át, a felnőttek megközelítőleg 1,5%-át érinti. A korszerű kezeléseknek köszönhetően az érintettek mintegy 70-80%-a tünetmentesen élheti mindennapjait, azonban a betegek gyakran nehezen tudnak beilleszkedni a társadalomba a feléjük irányuló előítéletek miatt. (Wikipedia) Mára már széles körben elfogadott az a tény, hogy az idiopathicus epilepszia genetikai alapokon nyugszik. Számos jól definiált szindróma ismert, melyek az idiopathicus epilepsziák közé tartoznak: juvenilis absence epilepszia, juvenilis myoclonusos epilepszia és az ébredési grand mal epilepszia. Esetenként a páciensek egyik fenotípusból a másikba válhatnak. (Jallon, Latour 2005)

Napjainkra számos ritka, Mendeli monogénes epilepsziát sikerült azonosítani, melyek nagy része valamilyen ion-csatornát (Na-, Ca-, K- és Cl-ion csatornát) kódoló gén mutációjának eredményeként jön létre. Alkalmi mutációkat fedeztek fel továbbá neuron szignálokat kódoló géneken, gamma-aminovajsav receptorok génjein, az acetil-kolin receptorok génjein valamint neurotranszmitter receptor géneken is. Utóbbira jó példa az SCN1B gén, ami a feszültségfüggő nátrium-csatorna  $\beta$  alegységét kódolja. Ezen a génen egy pontmutáció összefüggésbe hozható a lázgörcsrel és parciális rohamokkal járó generalizált epilepsziaszindróma (GEFS+) nevű kórformával, ami egy autoszomális domináns epilepszia. (Wallace et al. 1998) Az említett gén mutációján kívül egyéb gének is okozhatják a GEFS+ betegséget, pl. SCN1A, SCN2A és GABRG2 gének. (Gardiner 2005; Meisler et al. 2001) A GABRG2 gén összefüggésben áll a gyermekkori absence epilepsziával és a lázas rohamokkal. (Wallace et al. 2001) Sok egyéb humán IE kapcsolatban áll még ioncsatorna génmutációkkal. Nem ioncsatorna gének is részt vehetnek az epilepszia kialakításában. 25 különböző mutációt sikerült azonosítani az LGI1-es génen, ami összefüggésbe hozható az autoszomális domináns temporo-lateralis epilepsziával vagy a szintén autoszomális domináns parciális epilepsziával. (Nobile et al. 2009) Az LGI1-es gén produktuma interakcióba lép a KCNA1-es gén által kódolt kálium-csatornával, így váltja ki a betegség fenotípusos megjelenését. (Schulte et al. 2006) Ezen ismeretek ellenére a legtöbb humán epilepszia genetikai háttere továbbra is megfejtetlen maradt, az azonban bizonyítottan látszik, hogy komplex, bonyolult öröklési mintája van, több egymásra ható genetikai és környezeti faktoral. A teljes genom vizsgálatok során nem találtak major regulátor lokuszt, ami arra enged következtetni, hogy a betegséget

több ritka allélvariáció okozhatja, melyek előidézhetik vagy meggátolhatják a tünetek megjelenését. Az emberi epilepszia esetében *genetikai heterogenitás (több mutáns allél és génhely)* áll fenn.

### 2.3.2. Egér epilepszia öröklődése

A leggyakrabban használt állati modell az epilepszia genetikájának tanulmányozásában az egér. Egy tucat gént azonosítottak, amelyek epilepsziát váltottak ki, ebből több mutációt szándékosan hoztak létre és csupán néhány keletkezett spontán módon. (McNamara, Puranam 1998; Meisler et al. 2001) Ahogy az várható volt, a legtöbb gén ion-csatornára van hatással, többek között kálium- és kalcium-csatornákra. Az úgynevezett stargazer egérnek a kalcium-csatorna egyik génjén, a Cacng1 génen figyeltek meg mutációt (Frankel 1999), míg a tántorgó egérnek szintén a kalcium-csatornát kódoló egyik génjén, a Cacna1a génen mutattak ki mutációt. (Fletcher et al. 1996) A tántorgó egér egy nagyon jó példája az ortológ géneknek, ugyanis hasonló tüneteket okoz más fajokban is. A Cacna1a génen egy spontán jelentkező mutáció egérben a tántorgó fenotípust okozza, míg emberben egy nem convulsive EEG elváltozást hoz létre, ami a humán absence rohamokra hasonlít. (Todorova, Seyfried 2006) A CACNA1A gén emberben epizodikus ataxiát okozhat. (Imbrici et al. 2004; Jouvenceau et al. 2001) Egy másik jó példa lehet az orthológ génekre a feszültségfüggő kálium-csatornát kódoló KCNA1 gén, amelyen humán esetekben számos pontmutáció okozhat 1-es számú epizodikus ataxiát (EA1), ami ugyan nem egy epilepsziás betegség, azonban egyes emberek parciális epilepsziás rohamokat is elszenvedhetnek miatta. (Eunson et al. 2000; Zuberi et al. 1999) Számos tanulmány bizonyítja, hogy az egerek epilepsziáját sokszor nem csupán egy gén mutációja okozza, hanem több, egymásra ható gén is állhat a háttérben, továbbá egyes környezeti faktorok is szerepet játszhatnak a betegség fenotípusos megjelenésében. (Flavin and Seyfried 1994; Frankel et al. 1995a, b; Rise et al. 1991). Az egér epilepsziájának genetikája az emberéhez nagyon hasonlatos (*komplex sokgénés öröklődés + genetikai heterogenitás*).

### 2.3.3. Kutyák idiopáthiás epilepsziájának öröklődése

A kutyák epilepsziáját számos tanulmányban leírták már, melyekben sokszor felmerült a gyanú, hogy esetleg genetikai alapjai lehetnek a betegségnek. Legtöbbször az egyes fajtákban előforduló rohamokkal járó eseteket önállóan vizsgálták.



## *Beagle*

A fajtában az epilepszia öröklődését már 1971-ben kutatták. Egy tiszta fajtájú beagle csoportot használtak a kutatáshoz, ahol megfigyelték, hogy két tenyészkán (FD53, FD106) leszármazottaiban jelentősen nagyobb mértékben fordul elő a betegség (10,1 és 15,3%), mint a többi kán leszármazottaiban (5,7%). Szembetűnő volt az is, hogy bár mindkét nemben megjelent a kórforma, a kánokban mégis jelentősen nagyobb mértékben. Így kétféle öröklődési mód merült fel, azonban mind az X-hez kötött, mind az autoszomális recesszív öröklési mód elmélete megdőlt. Ha ivari kromoszómához kötött öröklés lenne, azt várnánk, hogy mindkét említett apaállat hemizigóta lévén epilepsziás legyen, hiszen csak így tudnák továbbadni az X kromoszómához kötött hibás gént. Ebben az esetben azonban csak az FD53-as jelzésű kánál tapasztaltak rohamokat. Ha az öröklés X kromoszómához kötött lenne, úgy a két kán leszármazottai közül a kánok között nőtt volna meg az érintettek aránya, itt azonban inkább a szukákra volt ez jellemző. Így a monogénes, ivari kromoszómához kötött öröklés elmélete megdőlt. Ha monogénes autoszomális recesszív öröklődést feltételezünk, annak az elméletnek az FD106-os kán (heterozigóta recesszív) leszármazottai megfelelnek, azonban az FD53-as kán leszármazottai csak abban az esetben, ha az anyjuk is homozigóta recesszív. Az anyaállatok státusza azonban nem ismert. Ha azonban úgy vesszük, hogy az FD106-os kán heterozigóta, míg az FD53-as homozigóta, akkor azt várnánk, hogy az FD53-as kán leszármazottai között kétszer annyi beteg lesz, mint az FD106-os leszármazottai között. Ez azonban nem valósult meg, ugyanis kánok esetén azonos mértékben jelentkezett a betegség, míg szukák esetén az FD106-os kán leszármazottai között volt több érintett. (Bielfelt et al. 1971)

Egy másik tanulmányban egyéb más fajtákkal párhuzamosan kutatták a beagle epilepsziáját is. Itt jelölt géneket vizsgáltak, azonban a legtöbb esetben nem találtak összefüggést a gén jelenléte és a betegség között. A többi gén hatása a rohamokra továbbra is bizonytalan maradt. (Ekenstedt et al. 2011) Így a beagle fajtában nem tudtak pontos leírást adni az epilepszia örökléséről; ***nem tisztázták*** sem az ***öröklésmódját***, sem a ***molekuláris hátterét***

## *Wolfspitz*

Egy 1975-ös kutatásban 321 wolfspitz kutyát EEG vizsgálatnak vetettek alá, valamint az epilepszia öröklődését is vizsgálták. Külön vizsgálták az EEG eredmények öröklődését és az epilepsziás rohamok öröklődését is, mivel ekkor még nem tudták biztosan kimutatni EEG alapján a betegséget. Az EEG alapján pozitívnak ítélt állatokat nn-nek jelölték, azokat a



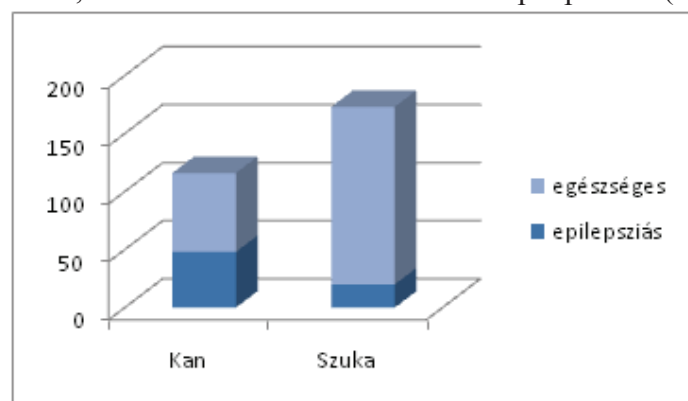
negatív EEG-vel rendelkező állatokat, amelyeknek egyik szülőjük pozitív, másik negatív volt, Nn-nek jelölték, végül NN-nek azokat, melyeknek a szülei is negatívak voltak. Ezek alapján vizsgálták a különböző párosításokból származó almokban a leszármazottak fenotípusos arányait. Mendeli-öröklés esetén Nn×Nn párosítás során az F1 generációban 3:1 fenotípusos arányt várnánk, azonban ebben az esetben több negatív leszármazott volt. Hasonló vizsgálatot végeztek a rohamozási stádiumuk alapján besorolt állatokon is, de ott is hasonló eredményre jutottak, miszerint az epilepszia nem lehet teljesen penetráló monogénes autoszomális recesszív öröklődő bántalom. A vizsgálat arra is rámutatott, hogy kanokban négyszer gyakrabban fordultak elő rohamok, mint szukákban. (Wallace, 1975)

Egy újabb tanulmányban ismét felmerült annak a lehetősége, hogy monogénes autoszomális recesszív öröklésmenete lenne a bántalomnak ebben a fajtában. Feltételezve, hogy egy epilepsziás kutyának mindkét, tüneteket nem mutató szülője hordozó, teszt-párosításokat végeztek, és elemezték a született almokat. 26 párosításból összesen 91 egészséges és 29 epilepsziás utód született, ami megfelel a várt 3:1 fenotípusos aránynak. A szerzők meglátása szerint ez elegendő bizonyíték, hogy kimondhassuk, ebben a fajtában **monogénes autoszomális recesszív** módon öröklődik a betegség. (Hall, Wallace 1996)

### Német juhászkutya

Egy 1974-es kutatás szerint a németjuhász fajtánál a kanok között igen magas számban jelent meg a betegség. A vizsgálathoz 289 egyed adatait használták fel, ebből 68 érintett volt. A felmérésben 173 szuka és 116 kan vett részt, ebből 20 szuka és 48 kan volt epilepsziás. (3. ábra) Ez alapján kimondható, hogy jelentős mértékben több kan érintett.

A vizsgálat során ennél a fajtánál is rávilágítottak, hogy minden bizonnyal **több gén kölcsönhatása** folytán alakulhat ki az epilepszia fenotípusos megjelenése. (Falco et al. 1974)



3. ábra: Rohamok németjuhász kanokban és szukákban

### Belga juhász

A belga juhászban gyakori az epilepszia előfordulása. A fajtán belül legtöbbször a tervueren változatnál figyelték meg a betegséget, így a legtöbb kutatás is erre a változatra összpontosít.

1997-ben 997 kutyáról gyűjtöttek felmérő adatokat, ebből 17%-nak már minimum egy rohama volt élete folyamán. A felmérésbe csak olyan egyedeket vontak be, melyek már minimum 5 évesek voltak, ezzel elkerülve, hogy azokat az állatokat, melyek csupán fiatal koruk miatt nem mutattak még tüneteket, egészségesként jegyezzék be. A kutatás szerint a legtöbb epilepsziás egyednél 2 éves kora után kezdődtek a rohamok. Ennél a fajtánál a felmérés szerint nem figyelhető meg jelentős eltérés a két nem között. Úgy tűnik, a betegség nem egy génen öröklődik. (Famula et al. 1997)

Egy 2000-es statisztikai felmérés szerint egy szigorúan recesszív gén nagy hatással van a rohamok megjelenésére, azonban minden bizonnyal nem ez az egy gén okozza kizárólag a betegséget. Elképzelhetőnek tartják, hogy a homozigóta recesszív egyedeknél minden körülmények között megjelenik az epilepszia, a heterozigótáknál pedig valamilyen egyéb körülménynek is fenn kell állnia, hogy kialakuljon a kórforma. Mivel a vizsgálat szerint előfordultak olyan egyedek is, melyek erre a génre homozigóta negatívak voltak, azonban mégis tüneteket mutattak, nagy a valószínűsége, hogy *poligénes öröklődése* lehet az epilepsziának ebben a fajtában. (Famula, Oberbauer, 2000)

2003-ban DNS vizsgálatot végeztek több egyednél, melynek során három DNS szakaszt tudtak azonosítani, melyek esetlegesen kapcsolatban állhatnak az epilepszia kialakulásával. Meggyőző bizonyítékot mindezidáig nem találtak erre vonatkozóan. (Oberbauer et al. 2003)

2012-ben összesen 307 kutyát vizsgáltak, ebből 159 egyed volt epilepsziás és 148 egészséges kontroll. A CFA37-es lokuszon megjelenhet olyan mutáció, amely prediszponálja a kutyákat epilepsziára. Mivel a fajta rohamainak jellege általános, több más fajtára is jellemző, ezért feltételezik, hogy az azonosított lokusz a többi fajtában is megtalálható. (Seppala et al. 2012)

### *Labrador retriever*

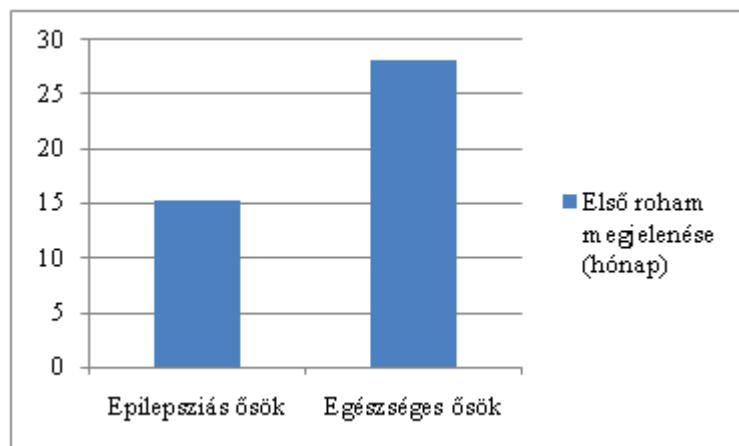
A labrador retrieverben és a hozzá nagyon közel álló golden retrieverben is igen gyakori az idiopathicus epilepszia. A legtöbbször generalizált grand mal rohamokat lehet megfigyelni, melyek az esetek 43%-ban 1 és 3 éves kor között jelentkeznek először. (Jaggy et al. 1998) Ennél a fajtánál is többször kísérletet tettek a betegség genetikájának feltárására, azonban teljes mértékben nem sikerült még azonosítani a mutálódott géneket.

Úgy tűnik, a labrador retrieverben nem jellemző nemi prediszpozíció, a kanok és szukák megközelítőleg azonos mértékben betegszenek meg. Valószínűleg az ivartalanítás sincs hatással a rohamok megjelenésére. (Berendt et al. 2002) 1998-as kutatás alátámasztja a

hipotézist, amely szerint nem autoszomális recesszív módon öröklődik, hanem **összetett, több gén kölcsönhatása folyamán**, esetleg **hajlamosító környezeti hatásokra** alakul ki a kórforma. (Jaggy et al. 1998) Megfigyelték, hogy a rohamok gyakorisága összefüggésben lehet a tulajdonossal töltött idő hosszával. (Berendt et al. 2002)

### **Berni pásztorkutya**

Ebben a fajtában majdnem minden epilepsziás egyed grand mal rohamot mutat, jól elkülöníthető prodromális és postictális fázissal. A betegek 62%-a az első rohamot 1-3 éves kora között szenvedte el. Megfigyelték, hogy azoknál az egyedeknél, melyeknek a szülei is epilepsziások voltak, jóval fiatalabb korban jelentkeztek a tünetek: egészséges szülők leszármazottainál az első roham átlagosan 28,2 hónapos korban jelentkezett, míg az olyan egyedeknél, melyeknek az egyik ősük szintén érintett volt, ez az érték 15,2 hónap. (4. ábra) A kanoknál ebben a fajtában is gyakrabban alakul ki a kórforma. A berni pásztorkutyában



4. ábra: Első roham megjelenése Berni pásztorkutyákban

valószínűleg több mint egy major gén (**poligénes**) hozza létre a betegséget ivari befolyással. Elképzelhető, hogy **küszöb-érték modell** áll fent, miszerint minél több hibás gén van jelen egy állatban, annál hajlamosabb a betegségre. Természetesen a **környezeti faktorok itt is jelentős szerepet játszanak** a tünetek kialakulásában. (Kathmann et al. 1999)

### **Vizsla**

A fajtában a parciális rohamok a jellemzőbbek, ép tudat mellett. Az első roham átlagosan 3 éves korban jelentkezik. Egy felmérésben enyhe kan túlsúlyt találtak, azonban ez még nem jelentős (17 kan, 12 szuka érintett). Statisztikai vizsgálatok alapján az epilepszia ebben a fajtában vagy **autoszomális recesszív módon öröklődik**, vagy valamilyen nagyhatású gén játszik szerepet a kórforma kialakulásában. (Patterson et al. 2003)

### **Nagy svájci havasi kutya**

A nagy svájci havasi kutyaánál az első roham általában később jelentkezik, mint ahogy az a többi fajtában megfigyelhető. Ezért gyakran előfordul, hogy mire kiderül, hogy egy állat

epilepsziás, addigra már többször fedezett, vagy ellett, ami nagy mértékben nehezíti a fajtában a betegség visszaszorítását. A pontos öröklésmenetre még itt sem derült fény, de egyre több kísérlet folyik, hogy felderítsék. (Conant, 2004) Különböző jelölt géneket vizsgáltak a fajtában, de a legtöbb, úgy tűnik, nem állt kapcsolatban az epilepsziával. Néhány jelölt génről továbbra is feltételezhető, hogy összefügg a betegséggel, azonban meggyőző **genetikai okokat eddig nem találtak**. (Ekenstedt et al. 2011)

### *Angol springer spániel*

Ebben a fajtában hasonló mértékben jelentkeznek fokalís és generalizált rohamok is. Az első roham jellemzően két különböző életkorban jelenik meg. Először 3 éves korban emelkedik a betegek száma, majd 5-6 éves korban újból hirtelen emelkedik az érintettek száma. A nemek között nem találtak jelentős eltérést, azonban nem zárták ki annak a lehetőségét, hogy a kanokban gyakoribb lenne. A családfaelemzések szerint a betegség eloszlási hányadosa  $p=0,14$ , ami nem felel meg a teljesen penetráns autoszomális recesszív öröklésnek ( $p=0,25$ ). Mivel két különböző életkorban jelentkeznek a tünetek, előfordulhat, hogy két egymástól független gén okozza azokat. Valószínűleg **nem teljes penetranciával, autoszomális recesszív** öröklődés, vagy **poligénes öröklődés** áll fenn. (Patterson et al. 2005) Több jelölt gént is vizsgáltak, amelyek okozhatják a betegséget, de mindeddig nem sikerült megtalálni a valódi felelőst. (Ekenstedt et al. 2011)

### *Ír farkaskutya*

Az ír farkaskutyáknál a nemek közti különbség szembetűnő, jelentősen több kan epilepsziás, mint szuka. A várható élettartam az érintett kutyáknál mintegy két évvel csökkent egészséges társaikéhoz képest. (Bernardi, 1986) Az **autoszomális recesszív** öröklődést **inkomplett penetranciával** tartják legvalószínűbbnek ennél a fajtánál. Valamilyen befolyásoló szerepe a nemnek is van, azonban az ivari kromoszómán való öröklődés nem valószínű. (Casal et al. 2006)

### *Uszkár*

Az uszkároknál általában fokális rohamok alakulnak ki, amelyek egyes esetekben generalizálódhatnak. Nem ritka, hogy 5 éves kor fölött jelentkeznek a tünetek. A kanok és szukák közt nem találtak jellemző eltérést. Szegregáció analízis alapján arra a megállapításra jutottak, hogy az IE **egygénes autoszomális recesszív módon öröklődik**, részleges vagy majdnem teljes penetranciával. Nem zárják ki annak a lehetőségét, hogy azok az egyedek,

amelyek életük folyamán mindössze egy rohamot szenvednek el, heterozigóta hordozók, míg a több rohamot is elszenvedők homozigóták lennének. (Licht, 2007)

### *Lagotto romagnolo*

Ebben a fajtában a jóindulatú familiáris fiatalkori epilepsziát kutatták, genetikai hátterét sikeresen feltárták. A rohamok a kölykökben 5-9 hetes korban kezdődnek, és 8-13 hetes korukra spontán eltűnnek. Pedigré analízis során **autoszomális recesszív** öröklésmenetet írtak le. A nemek között nem találtak jelentős eltérést. (Jokinen et al, 2007) Ennél a fajtánál sikerült először leírni egy idiopathicus epilepsziáért felelős mutálódott gént. A betegséget egy csonkoló mutáció okozza az LGI2 génen, ami a humán LGI1 génnel ortológ. Ez embereknél szintén fiatalkori epilepsziát idéz elő. (Seppala et al. 2011)

### *Border collie*

A border collieban az epilepsziás rohamok sokszor igen súlyos lefolyásúak, gyógykezelésre szegényes választ adnak. Gyakran alakulnak ki cluster rohamok és status epilepticus is. Az érintett egyedek várható élettartama jelentősen csökkent egészséges társaikhoz képest. Pedigré analízis alapján elképzelhető, hogy **autoszomális recesszív** módon öröklődik a bántalom ebben a fajtában. (Hülsmeier et al. 2010)

### *Finn spitz*

Ebben a fajtában az epilepszia becsült prevalenciája 5,36%, kan kutyáknál gyakoribb. Az első tünetek átlagosan 3 éves korban jelentkeznek, a legtöbb kutyánál egy évben 2 rohamot figyeltek meg. Leggyakrabban komplex, fokális rohamok fordultak elő. Öröklődését 0,22-re becsülték, ami **poligénes recesszív, vagy autoszomális recesszív** jellegre utal **inkomplett penetranciával**. Pedigré analízis alapján úgy tűnik, nem ivari kromoszómához kötötten öröklődik a betegség. (Viitmaa et al. 2013)

### *Shetlandi juhász*

A shetlandi juhászoknál megfigyelték, hogy a rohamokat mutató kutyák agyszövetében szövettani elváltozás látható. Az azonban nem derült ki, hogy ezeket a léziókat a rohamok idézték elő, vagy pedig a léziók miatt alakultak ki a rohamok. Előbbi esetben itt is idiopathicus epilepsziával állunk szemben. Ezeknek a rohamoknak az öröklődése **multifaktoriális (poligénes), vagy autoszomális recesszív** lehet. (Morita et al. 2002)

#### 2.3.4. A kutyák egyes másodlagos epilepsziáinak öröklődése

Máig összesen kilenc secundaer epilepszia öröklődését sikerült feltárni. A progresszív myoclonicus epilepsziák (PME) metabolikus abnormalitásból erednek. Az ilyen kutyáknál gyakran két roham között is megfigyelhetőek mentális zavarok, mérhető metabolikus abnormalitások, szövettani elváltozások. (Ekenstedt, 2013)

Az első leírt PME mutáció a törpe szálkásszűrű tacsónál előforduló Lafora-betegség kiváltója. (Lohi et al. 2005) Az EPM2B génen találtak egy dodekamer ismétlődő mutációt. Emberben szintén ismert a Lafora-betegség, ott a mutáció a laforin génen (EPM2A) (Minassian et al, 1998) és a malin génen (EPM2B) található (Chan et al, 2003; Gomez-Abad et al, 2005), ami a törpe szálkásszűrű tacsó mutálódott génjével ortológ. A Lafora-betegségben szövettani elváltozások figyelhetőek meg az agyban, izomban, májban és szívben is. (Gomez-Abad et al, 2005; Harriman et al. 1955) Úgynevezett Lafora-testek jelennek meg intracellulárisan az említett szövetekben, amiket mikroszkóppal jól lehet látni. Az agyszövetben keletkező elváltozások miatt alakulnak ki az epilepsziás rohamok.

A ceroid lipofuscinosis összefüggésben 8 gént sikerült azonosítani, mindegyik autoszomális recesszív módon öröklődik. A ceroid lipofuscinózis egy progresszív lizoszomális tárolási rendellenesség. Az idegrendszer sejtjeiben autoluminescens lizoszomális testek halmozódnak fel, melyek gyakran csak előrehaladott állapotban okoznak generalizált rohamokat. (Potschka et al. 2013) Az első mutációt angol szetterben írták le, ami egy missense mutáció a CLN8-as génen. (Katz et al. 2005) A border collieban egy nonsense mutációt találtak a CLN5-ös génen, ez szintén ceroid lipofuscinosis okozhat. (Melville et al, 2005) A következő évben újabb missense mutációt sikerült azonosítani a CTSD génen az amerikai bulldognál. (Awano et al. 2006a) Tacsókban két egymástól független ceroid lipofuscinosis mutációt is leírtak. Az egyik egy single nukleotid deléció, ami frameshiftet és idő előtt stop kodont hoz létre a canine TPP1-es génen. (Awano et al. 2006b) A másik egy single nukleotid inzerció a canine PPT1-es génen. (Sanders et al. 2010) Az amerikai staffordshire terriereknél felnőttkori rohamokat figyeltek meg a ceroid lipofuscinosis miatt, amit az ARSG-gén mutációja idéz elő. (Abitol et al. 2010) Az ausztrál juhászokban egy missense mutáció a CLN6-os génen szintén felelős a betegségért, (Katz et al. 2011) valamint a tibeti terrierben egy single nukleotid deléció az ATP13A2 génen is előidézhetheti a kórformát. (Farias et al. 2011; Wöhlke et al. 2011) Ennek a génnek egy másik mutációja emberben az

úgynevezett Kufor-Rakeb szindrómát, más néven fiatalkori Parkinson-kórt hozza létre, ami egy neurodegeneratív betegség.

### 2.3.5. Legújabb kutatások

Az epilepszia öröklődésének kutatásához többféle módszert is alkalmaznak.

Az egyik leggyakrabban használt eljárás az, amikor egy jelölt gént vizsgálnak, hogy milyen kapcsolatban állhat a betegséggel. A jelölt gént általában az alapján választják ki, hogy egy másik fajban már megállapították, hogy összefügg az epilepszia valamilyen formájával. Ezt az eljárást végrehajtották 52 különböző jelölt génnel beagle, angol springer spániel, vizsla és nagy svájci havasi kutya családokban, azonban nem találtak szoros kapcsoltságot a gének és az epilepszia megjelenése között, így ezeket a géneket ki tudták zárni. (Ekenstedt et al. 2011)

A border collienál vizsgálták az ABCB1 gén kapcsolatát az epilepsziával. Ez a gén a collie ivermectin érzékenységet okozza. (Mealey et al. 2001) A 29 vizsgált epilepsziás kutya 48%-a homozigóta volt a vizsgált génmutációra, 38% heterozigóta és 14% homozigóta az allél vad típusára. A mutációra homozigóta egyedeknél megfigyelték, hogy havonta kevesebb, mint 1 rohamuk volt, és nem alakult ki cluster. (Muñana et al. 2012) Hasonló vizsgálatot végeztek ausztrál juhászoknál is, de ebben az esetben nem sikerült megállapítani jelentős kapcsolatot az ABCB1 gén mutációja és az epilepszia között. (Weissl et al. 2012)

Belga malinois kutyáknál vizsgálták 38 bázispár változó számú tandem ismétlődését a dopamin transzporter génen. A tandem ismétlődés előfordult egyedülálló, vagy kétszeres másolatként. Az egyszeres ismétlésre az összes vizsgált IE-s kutya homozigóta volt. Előfordult azonban olyan homozigóta kutya is, amely ilyen genotípus mellett mégsem mutatott rohamokat, ami arra enged következtetni, hogy nem csupán ez az egy gén befolyásolja a kórkép kialakulását. (Lit et al. 2012)

Másik jó módszer lehet, hogy különböző markereket használnak, ami alapján vizsgálják az egészséges és beteg állatok DNS-ét. A schipperke fajtában két lokuszt sikerült azonosítani a 26-os és a 31-es kromoszómán, amelyek kapcsolatban állhatnak az IE-vel. (Koskinen et al. 2012) Ausztrál juhászban összefüggést találtak a CFA19 és a CFA1 kromoszóma és a kórkép kialakulása között. További vizsgálatok után a CFA19-el való kapcsolatot nem tudták megerősíteni, a CFA1-el azonban igen. (Patterson et al. 2012)



### 3. Megvitatás

Kutatásom célja a kutya epilepszia öröklődésének megismerése volt. Az eddigi kutatások összesen 1 IE mutációt és 9 szimptómás epilepszia mutációt tártak fel. A legtöbb fajtában, melyeknél vizsgálatokat végeztek, még nem tisztázott a pontos öröklésmenet, azonban valamilyen gyanú minden esetben felmerült.

Az alábbi fajtákban ivari prediszpozíciót állapítottak meg: beagle, németjuhász, berni pásztorkutya, ír farkaskutya, golden retriever és finn spitz. A wolfsplitz esetében eltérőek voltak a kutatási eredmények, az egyik cikkben ivari prediszpozíciót állapítottak meg, néhány évvel később azonban tagadták azt. Vizslánál szintén felmerült a gyanú, hogy esetleg ivari befolyásoltság alatt állhat a betegség megjelenése, azonban ezt még nem sikerült bizonyítani. Minden esetben a kanoknál volt gyakoribb az epilepszia kialakulása, azonban az ivari kromoszómához kötött öröklést kizárták. Lehetséges, hogy az ivari kromoszómákon valamilyen befolyásoló gén fordulhat elő, vagy egyszerűen az ivari hormonok vannak hatással az epilepsziás gén expressziójára.

Egyszerű autoszomális recesszív öröklés látható a wolfsplitznél. A teszt párosítások eredményeként a Mendeli-öröklésnek megfelelő 3:1 arányt állapítottak meg. Pontos bizonyítékot még nem találtak, hogy valóban autoszomális recesszív módon öröklődne a betegség ennél a fajtánál, de a teszt párosítások alapján ez tűnik a legkézenfekvőbbnek.

Szintén autoszomális recesszív öröklésre gyanakszanak a vizslánál és az uszkárnál is. Vizslánál egy nagyhatású gén jelenlétét tartják valószínűnek, de a poligénes jelleg lehetőségét sem zárták ki.

A legtöbb fajtánál poligénes vagy részleges penetranciájú autoszomális recesszív öröklésre gyanakszanak. Poligénes jelleget állapítottak meg a belga juhásznál, berni pásztorkutyánál, golden retrievernél és labrador retrievernél. Részleges penetranciájú autoszomális recesszív öröklésre gyanakszanak az angol spriger spánielnél, uszkárnál és az ír farkaskutyánál.

Tekintetbe véve, hogy a rohamok gyakran igen változatos képet mutatnak a különböző egyedekben, nem kizárt, hogy több, egymástól független génmutáció is kiválthatja azokat. Egy egyed esetenként több ilyen mutációt is hordozhat, előfordulhat, hogy azok fenotípusosan is megjelennek nála, így változatos rohamokat szenvedhet el.



Máig összesen tíz epilepsziát okozó génmutációt sikerült azonosítani, ebből egy IE, kilenc pedig szimptomás epilepszia. A lagotto romagnolo jóindulatú familiáris fiatalkori epilepsziáját az LGI1-es gén csonkoló mutációja idézi elő. Ez a betegség autoszomális recesszív módon öröklődik. A törpe szálkásszűrű tacsó Lafora-betegségét az EPM2B gén mutációja idézi elő, ami szintén autoszomális recesszív jelleget mutat. A ceroid lipofuscinosis különböző fajtákban más-más autoszomális recesszív módon öröklődő génmutáció okozza: angol szetternél a CLN8-as gén missense mutációja, border collienál a CLN5 nonsense mutációja, amerikai bulldognál a CTSD missense mutációja, tacsónál a TPP1 gén single nukleotid deléciója és a PPT1 gén single nukleotid inzerciója, amerikai staffordshire terriernél az ARSG gén nemszinonim szubsztitúciója, ausztrál juhásznál a CLN6 missense mutációja és tibeti terriernél az ATP13A2 single nukleotid deléciója.

## 4. Következtetések

Az epilepszia öröklődése a mai napig nem tisztázott. Nagy valószínűséggel több különböző típusa van a betegségnek, és ezek a változatok eltérő módon öröklődnek. Előfordulhat olyan formája, amelyet csupán egy gén jelenléte befolyásol, de poligénes jellegű változatok is vannak. A betegség fenotípusos megjelenéséhez nagyban hozzájárulnak a környezeti hatások is. Egyes fajtáknál az állat ivara is befolyásolhatja a rohamok kialakulását, azonban az X kromoszómához kötött öröklést minden esetben kizárták, és az ivartalanítás sem hoz kedvező változást.

Az epilepsziát előidéző gének azonosítására többféle módszer is alkalmazható. Jó eredményeket lehet elérni a jelölt gének vizsgálatával. A módszer azon alapszik, hogy gyakran különböző fajokban azonos gének idéznek elő hasonló kórképeket. Ilyen módon az emberekben vagy az egerekben azonosított epilepsziát előidéző géneket vizsgálják kutyákban, felméri, hogy milyen kapcsolatban állnak ezek a mutációk a betegséggel. Ilyen jellegű kísérletet számos esetben elvégeztek már, azonban sok esetben nem sikerült összefüggést találni. A jövőben ezeket a kísérleteket érdemes folytatni, egyre több jelölt gént kellene tesztelni, így jó eséllyel azonosítani lehetne több epilepsziát előidéző gént is.

Az epilepsziát előidéző folyamatban résztvevő fehérjék azonosításával szintén közelebb kerülhetünk a genetikai háttér megismeréséhez. Leggyakrabban ioncsatorna rendellenességek váltják ki az epilepsziás rohamokat, így ezeknek a fehérjéknek a génjeit érdemes megvizsgálni. Ezt a legtöbb esetben már elvégezték, azonban előfordulhatnak bizonyos átfedések is, mikor egyes ioncsatornák egymással interakcióba lépnek. Az egyik ioncsatorna hibás expressziója befolyásolhatja a hibátlan ioncsatorna működését is.

Tovább nehezíti a kutatásokat, hogy nagy valószínűséggel a legtöbb fajtában az epilepszia poligénes jellegű, vagy monogénes, azonban csak részleges penetranciájú. Mivel majdnem minden vizsgált fajtában a rohamok jellege eltérő, nagy valószínűséggel a genetikai háttere is különböző. Ahogy egy-egy kívánatos jellegre szelektáltak a fajtákat, feltehetőleg akaratlanul is feldúsult valamilyen epilepsziát okozó gén, géncsoport is az adott fajtában. Köztudott, hogy minél erősebb a beltenyésztettség, annál inkább feldúsulnak a nem kívánatos recesszív módon öröklődő rendellenességek génjei. Fajtákon belül is kialakulhatnak kisebb szubpopulációk, melyekben gyakrabban fordulnak elő bizonyos rohamtípusok.

A genetikai háttér mellett nem elhanyagolhatóak a környezeti hatások sem. Kutatások bizonyították, hogy a labrador retrieverek rohamsűrűsége összefüggésben állhat azzal, hogy mennyi időt töltenek a tulajdonosukkal. Feltehetőleg a stressz minden fajtában negatív hatást gyakorol az érintett egyedekre, elképzelhető, hogy egyes kutyáknál a folyamatos stressz, szeparációs szorongás, bántalmazás váltja ki a rohamokat. Bár a legtöbb roham nyugodt, alvó állatokon jelentkezik, a tartós stressz mégis valamilyen módon elősegíti a tünetek megjelenését. Érzékenyebb egyedeknél hirtelen zajkeltés, villódzó fény, alvásmegvonás, környezetváltozás, esetleg a tulajdonos huzamosabb távolléte is kiválthat rohamokat. Nem kizárt, hogy ez az érzékenység is genetikai alapokon nyugszik.

Az állatok gyógykezelésére használt gyógyszerekre is különböző módon reagálhatnak az egyes egyedek. Némelyik kutyának a kezelés hatására megszűnnek a rohamai, másoknak csupán csökken a görcsök a száma, míg előfordulhat olyan egyed is, amelynél semmilyen pozitív változás nem tapasztalható. Ahogy a border collie egyes egyedeinél genetikai alapokon nyugvó ivermectin érzékenységet állapítottak meg, úgy előfordulhat, hogy az epilepszia-ellenes szerekre is genetikailag érzékenyek bizonyos állatok.

A betegség megelőzésében a legfontosabb eszköz a hordozó egyedek kiszűrése és kizárása a tenyésztésből. A rohamokat mutató egyedeket már fenotípusuk alapján is egyértelműen kiválogathatjuk. A továbbtenyésztésre szánt egyedeket célszerű lenne szűrővizsgálatnak alávetni. Ahogy a legtöbb lelkiismeretes tenyésztő ma már szűri a prediszponált fajtákat csípőízületi diszpláziára, úgy az epilepsziát hordozókat is ki lehetne válogatni. Egy egyszerű DNS vizsgálattal a már ismert epilepsziát előidéző géneket detektálhatnánk. A hordozó egyedeket szintén érdemes lenne kizárni a tenyésztésből. Egyes országokban ez a gyakorlat egyre inkább kezd elterjedni, azonban hazánkban ilyen jellegű szűréseket még nem végeznek, valamint a tenyésztők sem mutatnak kellő érdeklődést az eljárás iránt.

## 5. Összefoglalás

Napjainkban kutyáknál az egyik leggyakrabban előforduló idegrendszeri betegség az epilepszia. Alapos, átfogó vizsgálatokkal el kell különíteni egymástól a tüneti és az idiopáthiás epilepsziát. Tüneti epilepszia esetén a rohamok kezelése mellett a kiváltó ok megszüntetése a legfontosabb terápiás cél. Idiopáthiás epilepszia esetén a kiváltó ok általában nem ismert, így csak tüneti kezelést alkalmazhatunk. Előfordul azonban, hogy az állat nem reagál megfelelően a gyógyszeres terápiára, a rohamok továbbra is fennállnak. Rosszabb esetben a használt gyógyszer nem kívánt mellékhatásokat is okozhat, ami tovább rontja az állat életminőségét. Az epilepsziás kutyák élettartama várhatóan néhány évvel rövidebb egészséges társaikénál.

Egyes fajtákban megfigyelték, hogy gyakoribb a betegség előfordulása, mint más fajtákban. Ebből a megfigyelésből kiindulva feltételezték, hogy az epilepsziának genetikai alapja lehet. Több fajtában is végeztek kutatásokat: beagle, wolfspitz, német juhászkutya, belga juhász, labrador retriever, berni pásztorkutya, vizsla, nagy svájci havasi kutya, angol springer spániel, ír farkaskutya, uszár, lagotto romagnolo, border collie, finn spitz, shetlandi juhász. Ezek egy részében nemi predispozíciót találtak, míg a többi fajtában nem volt jelentős eltérés a két nem között. További vizsgálatok az X kromoszómához kötött öröklést kizárták, azonban a nemnek valamilyen befolyásoló hatását továbbra is elképzelhetőnek tartják. Az autoszomális domináns öröklést mindenhol kizárták, ahogy a legtöbb esetben a monogénes autoszomális recesszív öröklést is. Utóbbit a wolfspitz esetében elképzelhetőnek tartják. Leginkább azonban a poligénes, esetleg az autoszomális recesszív, részleges penetranciájú öröklést tartják valószínűnek. A környezeti hatások szintén részt vesznek a kórkép kialakulásában. A tartós stressz, nem megfelelő tartási körülmények, tulajdonossal való viszony mind befolyásolhatják a betegség megjelenését.

Máig összesen tíz epilepsziát előidéző gént sikerült azonosítani, mindegyik autoszomális recesszíven öröklődik. Ebből mindössze egy okoz idiopathicus epilepsziát, a lagotto romagnolo-ban felismert LGI2-es gén mutációja, ami a jóindulatú familiáris fiatalkori epilepsziát idézi elő. A másik kilenc epilepszia gén tüneti epilepsziát idéz elő. Ebből egy a Lafora-betegséget előidéző EPM2B gén mutációja. A másik 8 ismert génmutáció, ami ceroid lipofuscinosiszt okoz, a következő géneken található: CLN8, CLN5, CTSD, TPP1, PPT1, ARSG, CLN6 és ATP13A2. Ezek mindegyikét más-más fajtákban sikerült azonosítani.

Az epilepszia megelőzésére a legcélravezetőbb módszer a szelekció. A rohamokat mutató egyedeket mindenképp ki kellene zárni a tenyésztésből. A hordozókat is érdemes lenne kiszűrni, DNS vizsgálatokkal ez az ismert génekre már ma is megoldható lenne.

Célunk, hogy további olyan géneket azonosítsunk, melyek részt vesznek az epilepszia kialakulásában. Ezek felismerése elősegítené a hordozók kiszűrését, ezzel nagy mértékben visszaszoríthatnánk a betegséget a kutyákban.

## 6. Summary

### The inheritance of canine epilepsy

Epilepsy is the most common neurologic disease in dogs. It seems to have a genetic basis. Idiopathic epilepsy is also common in people. It is considered to be hereditary in people as well. Mice are the most commonly used animal model for genetic epilepsy disorders.

In human, the prevalence of epilepsy is reported to be 1% in children and 1,5% in adults. There are numerous well-described syndromes of epilepsy that fall into the category of idiopathic epilepsies. Patients can shift from one phenotype to another. There are several rare monogenic idiopathic epilepsies (IEs) in humans that have been successfully identified. Many of these are ion-channel disorders or neurotransmitter disorders. Despite of the advances, the genetic bases for the majority of human IEs remain unsolved and are typically referred to as the common or complex non-Mendelian IE syndromes.

In mice dozens of genes have been identified in which mutations cause epileptic seizures in mice, most of which have been knocked out. Many of the genes are ion-channel genes. The stargazer mouse has a mutation in the calcium channel gene *Cacng2*, and the tottering mouse has a mutation in the calcium channel gene *Cacna1a*. In the voltage-gated potassium channel gene *KCNA1* also has a mutation, which causes epilepsy. There are also complex trait epilepsy models in mice. Gene interaction, locus heterogeneity and gene-by-environment interaction have been observed.

There are a lot of studies about canine epilepsy genetics. Most of these are about only one breed. It seems to have a genetic basis of IE in Beagle, German Shepherd, Keeshond, Belgian Shepherd, Bernese Mountain Dog, Vizsla, Greater Swiss Mountain Dog, English Springer Spaniel, Irish Wolfhound, Standard Poodle, Lagotto Romagnolo, Border Collie, Finnish Spitz and Shetland Sheepdog. It seems to be male predisposition in some breeds, others there are no sex-modification. A single sex-linked recessive gene can be excluded in all breeds. Single autosomal dominant gene can also be excluded and single autosomal recessive gene as well, except the Keeshond, where it can be a single autosomal recessive gene. In other breeds it seems to be a complex, non-Mendelian mode of inheritance, with environment interaction.

There are only one IE gene that has been described in dogs, an LGI2 gene mutation in Lagotto Romagnolos with a focal, juvenile remitting epilepsy. This gene is also a novel candidate for human remitting childhood epilepsy studies.

There are nine symptomatic epilepsies that have been described. The first is the Lafora disease in Miniature Wirehaired Dachshunds. The disease is the result of a biallelic expansion of a dodecamer repeat in the EMP2B gene. The neuronal ceroid lipofuscinoses are resulting from lysosomal storage disorders. They cause epileptic seizures. Mutations have now been described for eight canine neuronal ceroid lipofuscinoses: a missense mutation in CLN8 in English Setters, a CLN5 mutation in Border Collies, a missense mutation in CTSD in American Bulldogs, a single nucleotide deletion in canine TPP1 and a PPT1 gene mutation in Dachshunds, a nonsynonymous substitution in ARSG in American Staffordshire Terriers, a missense mutation in CLN6 in Australian Shepherd, and a single nucleotide deletion in ATP13A2 in Tibetan Terriers.

A future aim of researchers is to identify more and more genetic disorders contributing to epilepsy. By doing this, carriers could be spotted and the fight against the disease could be more effective.

## **7. Köszönetnyilvánítás**

Ezúton szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Zöldág László professzor úrnak, aki munkámat irányította, szakértelmével, hasznos magyarázataival, tanácsaival nélkülözhetetlen segítséget nyújtott dolgozatom elkészítésében.

Köszönöm továbbá Dr. Czeibert Kálmán tanár úrnak, hogy a legfrissebb szakirodalmi adatokat rendelkezésemre bocsátotta. Külön köszönet illeti az Állatorvos-tudományi könyvtár dolgozóit, akik segítettek megkeresni a szükséges szakirodalmi adatokat.

Hálával tartozom szüleimnek, testvéremnek, barátaimnak és nem utolsósorban a páromnak, hogy tanulmányaim során türelemmel és megértéssel támogattak, mellettem álltak a legnehezebb pillanatokban is.



## 8. Irodalomjegyzék

ABITBOL, M., THIBAUD, J. L., OLBY, N. J., HITTE, C., PUECH, J. P., MAURER, M., PILOT-STORCK, F., HÉDAN, B., DRÉANO, S., BRAHIMI, S., DELATTRE, D., ANDRÉ, C., GRAY, F., DELISLE, F., CAILLAUD, C., BERNEX, F., PANTHIER, J. J., AUBIN-HOUZELSTEIN, G., BLOT, S., TIRET, L. 2010: A canine Arylsulfatase G (ARSG) mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 107. Vol. p. 14775-14780.

AWANO, T., KATZ, M. L., O'BRIEN, D. P., SOHAR, I., LOBEL, P., COATES, J. R., KHAN, S., JOHNSON, G. C., GIGER, U., JOHNSON, G. S. 2006b: A frame shift mutation in canine TPP1 (the ortholog of human CLN2) in a juvenile Dachshund with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 89. Vol. p. 254-260.

AWANO, T., KATZ, M. L., O'BRIEN, D. P., TAYLOR, J. F., EVANS, J., KHAN, S., SOHAR, I., LOBEL, P., JOHNSON, G. S. 2006a: A mutation in the cathepsin D gene (CTSD) in American Bulldogs with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Molecular Genetics and Metabolism*. 87. Vol. p. 341-348.

BERENDT, M., GREDAL, H., PEDERSEN, L. G., ALBAN, L., ALVING, J. 2002: A Cross-Sectional Study of Epilepsy in Danish Labrador Retrievers: Prevalence and Selected Risk Factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 16. Vol. p. 262-268.

BERENDT, M., GULLOV, C. H., FREDHOLM, M. 2009: Focal epilepsy in the Belgian shepherd: evidence for simple Mendelian inheritance. *Journal of Small Animal Practice*. 50. Vol. p. 655-661.

BERNARDI, G. 1986: Longevity and morbidity in the Irish wolfhound in the United States from 1966–1986. *AKC Gazette*. 105. Vol. p. 70–78.

CASAL, M. L., MUNUVE, R. M., JANIS, M. A., WERNER, P., HENTHORN, P. S. 2006: Epilepsy in Irish Wolfhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 20. Vol. p. 131-135.

CHAN, E. M., YOUNG, E. J., IANZANO, L., MUNTEANU, I., ZHAO, X., CHRISTOPOULOS, C. C., AVANZINI, G., ELIA, M., ACKERLEY, C. A., JOVIC, N. J., BOHLEGA, S., ANDERMANN, E., ROULEAU, G. A., DELGADO-ESCUETA, A. V.,

- MINASSIAN, B. A., SCHERER, S. W. 2003: Mutations in NHLRC1 cause progressive myoclonus epilepsy. *Nature Genetics*. 35. Vol. p. 125-127.
- CONANT, KAREN 2004: Epilepsy and the Greater Swiss Mountain Dog. URL: <http://www.canine-epilepsy.com/episwissies.html> Letöltés ideje: 2014. 10. 6.
- EKENSTEDT, K. J., OBERBAUER, A. M. 2013: Inherited Epilepsy in Dogs. *Topics in Companion Animal Medicine*. 28. Vol. 2. No. p. 51-58.
- EKENSTEDT, K. J., PATTERSON, E. E., MICKELSON, J. R. 2012: Canine Epilepsy Genetics. *Mammalian genome*. 23. Vol. p. 28-39.
- EKENSTEDT, K. J., PATTERSON, E. E., MINOR, K. M., MICKELSON, J. R. 2011: Candidate genes for idiopathic epilepsy in four dog breeds. *BMC Genetics*. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2156/12/38> Letöltés ideje: 2014. 10. 05.
- EUNSON LH, REA R, ZUBERI SM, YOUROUKOS S, PANAYIOTOPOULOS CP et al 2000: Clinical, genetic, and expression studies of mutations in the potassium channel gene KCNA1 reveal new phenotypic variability. *Ann Neurol*. 48. Vol. p.647–656.
- FAMULA, T. R., OBERBAUER, A. M. 1998: Reducing the incidence of epileptic seizures in the Belgian Tervuren through selection. *Preventive Veterinary Medicine*. 33. Vol. p. 251-259.
- FAMULA, T. R., OBERBAUER, A. M. 2000: Segregation analysis of epilepsy in the Belgian tervuren dog. *The Veterinary Record*. 147. Vol. p. 218-221.
- FAMULA, T. R., OBERBAUER, A. M., BROWN K. N. 1997: Heritability of epileptic seizures in the Belgian tervuren. *Journal of Small Animal Practice*. 38. Vol. p. 349-352.
- FARIAS, F. H., ZENG, R., JOHNSON, G. S., WININGER, F. A., TAYLOR, J. F., SCHNABEL, R. D., MCKAY, S. D., SANDERS, D. N., LOHI, H., SEPPÄLÄ, E. H., WADE, C. M., LINDBLAD-TOH, K., O'BRIEN, D. P., KATZ, M. L. 2011: A truncating mutation in ATP13A2 is responsible for adult-onset neuronal ceroid lipofuscinosis in Tibetan terriers. *Neurobiology of Disease*. 42. Vol. p. 458-474.
- FLAVIN HJ, SEYFRIED TN 1994: Enhanced aspartate release related to epilepsy in (EL) mice. *J Neurochem*. 63. Vol. p. 592–595.

FLETCHER, C. F., LUTZ, C. M., O'SULLIVAN, T. N., SHAUGHNESSY, J. D. JR, HAWKES, R. et al 1996: Absence epilepsy in tottering mutant mice is associated with calcium channel defects. *Cell*. 87. Vol. p. 607–617.

FRANKEL WN, JOHNSON EW, LUTZ CM 1995a: Congenic strains reveal effects of the epilepsy quantitative trait locus, El2, separate from other El loci. *Mamm Genome*. 6. Vol. p. 839–843.

FRANKEL WN, VALENZUELA A, LUTZ CM, JOHNSON EW, DIETRICH WF et al 1995b: New seizure frequency QTL and the complex genetics of epilepsy in EL mice. *Mamm Genome*. 6. Vol. p. 830–838.

FRANKEL, W. N. 1999: Detecting genes in new and old mouse models for epilepsy: a prospectus through the magnifying glass. *Epilepsy Res* 36. Vol. p. 97–110.

GÁLFI P., CSIKÓ GY., JERZSELE Á. 2010: Állatorvosi gyógyszerteran I. Budapest: Robbie-Vet Kft. p. 128., 129., 130., 131., 199., 200.

GARDINER, M. 2005: Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 46. Vol. p. 15–20.

GÓMEZ-ABAD, C., GÓMEZ-GARRE, P., GUTIÉRREZ-DELICADO, E., SAYGI, S., MICHELUCCI, R., TASSINARI, C. A., RODRÍGUEZ de CÓRDOBA, S., SERRATOSA, J. M. 2005: Lafora disease due to EPM2B mutations: a clinical and genetic study. *Neurology*. 64. Vol. p. 982-986.

HALL, S. J. G., WALLACE M. E. 1996: Canine epilepsy: a genetic counselling programme for keeshonds. *The Veterinary Record*. 138. Vol. 15. No. p. 358-360.

HARRIMAN, D. G. F., MILLAR, J. H. D., STEVENSON, A. C. 1955: Progressive familial myoclonic epilepsy in three families: its clinical features and pathological basis. *Brain*. 78. Vol. p. 325-349.

HÜLSMEYER, V., ZIMMERMANN, R., BRAUER, C., SAUTER-LOUIS, C., FISCHER, A. 2010: Epilepsy in Border Collies: Clinical Manifestation, Outcome, and Mode of Inheritance. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 24. Vol. p. 171-178.

- IMBRICI P, JAFFE SL, EUNSON LH, DAVIES NP, HERD C et al 2004: Dysfunction of the brain calcium channel CaV2.1 in absence epilepsy and episodic ataxia. *Brain*. 127. Vol. p. 2682–2692.
- JAGGY, A., BERNARDINI, M. 1998: Idiopáthiás epilepszia 125 kutyában: tartós megfigyeléseken alapuló tanulmány. Klinikai és elektroencefalográfiás leletek. *Magyar Állatorvosok Lapja*. 120. évf. 5. sz. p. 268-272.
- JAGGY, A., FAISSLER, D., GAILLARD, C., SRENK, P., GRABER, H. 1998: Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *Journal of Small Animal Practice*. 39. Vol. p. 275-280.
- JAGGY, A., HEYNOLD, Y. 1997: Kutyák idiopathicus epilepsziája. *Magyar Állatorvosok Lapja*. 119. évf. 5. sz. p. 304-309.
- JALLON, P., LATOUR, P. 2005: Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 46. Vol. 9. No. p. 10–14.
- JOKINEN, T. S., METSAHONKALA, L., BERGAMASCO, L., VIITMAA, L., SYRJA, P., LOHI, H., SNELLMAN, M., JESEREVICS, J., CIZINAUSKAS, S. 2007: Benign Familial Juvenile Epilepsy in Lagotto Romagnolo Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 21. Vol. p. 464-471.
- JOUVENCEAU A, EUNSON LH, SPAUSCHUS A, RAMESH V, ZUBERI SM et al 2001: Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel. *Lancet*. 358. Vol. p. 801–807.
- KARSAI F., VÖRÖS K. (Szerk.) 1999: Állatorvosi belgyógyászat I. A kutyák és macskák betegségei. Budapest: PRIM-A-VET Állatgyógyászati Kft. kiadója. p. 365-370.
- KATHMANN, I., JAGGY, A. 2004: Idiopathicus vagy tüneti epilepszia? *Magyar Állatorvosok Lapja*. 126. évf. 4. sz. p. 217-220.
- KATHMANN, I., JAGGY, A., BUSATO, A., BARTSCHI, M., GAILLARD, C. 1999: Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *Journal of Small Animal Practice*. 40. Vol. p. 319-325.
- KATZ, M. L., FARIAS, F. H., SANDERS, D. N., ZENG, R., KHAN, S., JOHNSON, G. S., O'BRIEN, D. P. 2011: A Missense Mutation in Canine CLN6 in an Australian Shepherd with

Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2011. Vol. Article ID 198042, 6 pages

KATZ, M. L., KHAN, S., AWANO, T., SHAHID, S. A., SIAKOTOS, A. N., JOHNSON, G. S. 2005: A mutation in the CLN8 gene in English Setter dogs with neuronal ceroid-lipofuscinosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 327. Vol. p. 541-547.

KOSKINEN, L. L. E., SEPPALA, E. H., VIRTA, M. et al. 2012: Genetics of idiopathic epilepsy in the schipperke dog breed. *Proceedings of the 6th International Conference on Advances in Canine and Feline Genomics and Inherited Diseases*.

LICHT, B. G., LIN, S., LUO, Y., HYSON, L. L., LICHT, M. H., HARPER, K. M., SULLIVAN, S. A., FERNANDEZ, S. A., JOHNSTON, E. V. 2007: Clinical characteristics and mode of inheritance of familial focal seizures in Standard Poodles. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 231. Vol. 10. No. p. 1520-1528.

LIT, L., BELANGER, J. M., BOEHM, D., LYBARGER, N., HAVERBEKE, A., DIEDERICH, C., OBERBAUER, A. M. 2012: Characterization of a dopamine transporter polymorphism and behavior in Belgian Malinois. *BMC Genetics*. 14. Vol. p. 45.

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., SHELDTON, G. D., ACKERLEY, C. A., SCHERER, S. W., MINASSIAN, B. A. 2005: Expanded repeat in canine epilepsy. *Science*. 307. Vol. p. 81.

MARGARET E. WALLACE. 1975: Keeshonds: a genetic study of epilepsy and EEG readings. *Journal of Small Animal Practice*. 16. Vol. p. 1-10.

MARSHA J. FALCO, JOHN BARKER, MARGARET E. WALLACE. 1974: The Genetics of Epilepsy in the British Alsatian. *Journal of Small Animal Practice*. 15. Vol. p. 685-692.

McNAMARA, J. O., PURANAM, R. S. 1998: Epilepsy genetics: an abundance of riches for biologists. *Curr Biol*. 8. Vol. p. R168–R170.

- MEALEY, K. L., BENTJEN, S. A., GAY, J. M., CANTOR, G. H. 2001: Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics*. 11. Vol. 8. No. p. 727-733.
- MEISLER, M. H., KEARNEY, J., OTTMAN, R., ESCAYG, A. 2001: Identification of epilepsy genes in human and mouse. *Annu Rev Genet*. 35. Vol. p. 567–588.
- MEISLER, M. H., KEARNEY, J., OTTMAN, R., ESCAYG, A. 2001: Identification of epilepsy genes in human and mouse. *Annu Rev Genet*. 35. Vol. p. 567–588.
- MELVILLE, S. A., WILSON, C. L., CHIANG, C. S., STUDDERT, V. P., LINGAAS, F., WILTON, A. N. 2005: A mutation in canine *CLN5* causes neuronal ceroid lipofuscinosis in Border collie dogs. *Genomics*. 86. Vol. p. 287-294.
- MINASSIAN, B. A., LEE, J. R., HERBRICK, J. A., HUIZENGA, J., SODER, S., MUNGALL, A. J., DUNHAM, I., GARDNER, R., FONG C. Y., CAPRENTER, S., JARDIM, L., SATISHCHANDRA, P., ANDERMANN, E., SNEAD, O. C. 3rd, LOPES-CENDES, I., TSUI, L. C., DELGADO-ESCUETA, A. V., ROULEAU, G. A., SCHERER, S. W. 1998: Mutations in a gene encoding a novel protein tyrosine phosphatase cause progressive myoclonus epilepsy. *Nature Genetics*. 20. Vol. p. 171-174.
- MORITA, T., SHIMADA, A., TAKEUCHI, T., HIKASA, Y., SAWADA, M., OHIWA, S., TAKAHASHI, M., KUBO, N., SHIBAHARA, T., MIYATA, H., OHAMA, E. 2002: Cliniconeuropathologic findings of familial frontal lobe epilepsy in Shetland sheepdogs. *Canadian Journal of Veterinary Research*. 66. Vol. 1. No. p. 35-41.
- MUÑANA, K. R., NETTIFEE-OSBORNE, J. A., BERGMAN, R. L. JR, MEALEY, K. L. 2012: Association between *ABCB1* genotype and seizure outcome in Collies with epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 26. Vol. p. 1358-1364.
- NOBILE, C., MICHELUCCI, R., ANDREAZZA, S., PASINI, E., TOSATTO, S. C. E. 2009: *LGII* mutations in autosomal dominant and sporadic lateral temporal epilepsy. *Hum Mutat*. 30. Vol. p. 530–536.
- OBERBAUER, A. M., GROSSMAN, D. I., IRION, D. N., SCHAFFER, A. L., EGGLESTON, M. E., FAMULA, T. R. 2003: The Genetics of Epilepsy in the Belgian Tervuren and Sheepdog. *Journal of Heredity*. 94. Vol. p. 57-63. URL:

<http://jhered.oxfordjournals.org/content/94/1/57.full.pdf+html?sid=ca75dbc8-3f90-4f27-8a51-6819170f5e71> Letöltés ideje: 2014. 10. 06.

PATTERSON, E. E., ARMSTRONG, P. J., O'BRIEN, D. P., ROBERTS, M. C., JOHNSON, G. S., MICKELSON, J. R. 2005: Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English Springer Spaniels. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 226. Vol. 1. No. p. 54-58.

PATTERSON, E. E., MICKELSON, J. R., DA, Y., ROBERTS, M. C., McVEY, A., O'BRIEN, D. P., JOHNSON, G. S., ARMSTRONG, P. J. 2003: Clinical Characteristics and inheritance of Idiopathic Epilepsy in Vizslas. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 17. Vol. p. 319-325.

PATTERSON, E., KYOSTILA, K., EKENSTEDT, K., et al. 2012: Mapping of two potential epilepsy loci in cohorts of American and European Australian shepherd dogs. *Proceedings of the 6th international Conference on Advances in Canine and Feline Genomics and Inherited Diseases*.

PERÉNYI JÁNOS 2008: *Kórház a Bözsi felett, Új szemléletek az állatorvosi epileptológiában.* Fővárosi állatorvos 2. Vol. URL: <http://kutyaepilepszia.hu/alapitvanyrol/show.html> Letöltés ideje: 2014. 10. 11.

POTSCHKA, H, FISCHER, A., von RÜDEN, E. L., HÜLSMEYER, V., BAUMGÄRTNER, W. 2013: Canine epilepsy as a translational model? *Epilepsia*. 54. Vol. p. 571-579.

S. W. BIELFELT, M.S.; H. C. REDMAN, D.V.M.; R. O. McCLELLAN, D.V.M. 1971: Sire- and Sex-Related Differences in Rates of Epileptiform Seizures in a Purebred Beagle Dog Colony. *American Journal of Veterinary Records*. 32. Vol. 12. No. p. 2039-2048.

SANDERS, D. N., FARIAS, F. H., JOHNSON, G. S., CHIANG, V., COOK, J. R., O'BRIEN, D. P., HOFMANN, S. L., LU, J. Y., KATZ, M. L. 2010: A mutation in canine PPT1 causes early onset neuronal ceroid lipofuscinosis in a Dachshund. *Molecular Genetics and Metabolism*. 100. Vol. p. 349-356.

SCHULTE, U., THUMFART, J. O., KLOCKER, N., SAILER, C. A., BILDL, W. et al 2006: The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. *Neuron*. 49. Vol. p. 697-706.



SEPPALA, 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., ZHAO, X., RILSTONE, J. J., LINDBLAD-TOH, K., MINASSIAN, B. A., LOHI, H. 2011: LGI2 Truncation Causes a Remitting Focal Epilepsy in Dogs. *Plos Genetics*. 7. Vol. 7. Iss. URL: <http://www.plosgenetics.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pgen.1002194>

Letöltés ideje: 2014. 10. 04.

SEPPALA, E. H., KOSKINEN, L. L. E., GULLOV, C. H., JOKINEN, P., KARLSKOV-MORTENSEN, P., BERGAMASCO, L., KÖRBERG, I. B., CIZINAUSKAS, S., OBERBAUER, A. M., BERENDT, M., FREDHOLM, M., LOHI, H. 2012: Identification of a Novel Idiopathic Epilepsy Locus in Belgian Shepherd Dogs. *Plos One*. 7. Vol. 3. Iss. URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0033549>

Letöltés ideje: 2014. 10. 04.

THOMAS, WILLIAM B. 2000: Idiopathic epilepsy in dogs. *The Veterinary Clinics of North America Small Animal Practice*. 30. Vol. 1. No. p. 183-206.

TODOROVA, M. T., SEYFRIED, T. N. 2006: Convulsive disorders. In: Fox JG, Barthold SW, Davisson MT, Newcomer CE, Quimby FW, Smith AL (eds) *The mouse in biomedical research*, chap 17. Academic Press, Burlington, pp 565–594

VIITMAA, R., CIZINAUSKAS, S., ORRO, T., NIILLO-RAMA, M., GORDIN, E., LOH, H., SEPPALA, E. H., BRAGGE, H., SNELLMAN, M. 2013: Phenotype, inheritance characteristics and risk factors for idiopathic epilepsy in Finnish Spitz dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 243. Vol. 7. No. p. 1001-1009.

WALLACE, R. H., MARINI, C., PETROU, S., HARKIN, L. A., BOWSER, D. N. et al 2001: Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet*. 28. Vol. p. 49–52.

WALLACE, R. H., WANG, D. W., SINGH, R., SCHEFFER, I. E., GEORGE, A. L. JR et al 1998: Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na<sup>v</sup>-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nat Genet* 19. Vol. p. 366–370.

WEISSL, J., HULSMeyer, V., BRAUER, C., TIPOLD, A., KOSKINEN, L. L., KYÖSTILÄ, K., LOHI, H., SAUTER-LOUIS, C., WOLF, M., FISCHER, A. 2012:



Disease progression and treatment response of idiopathic epilepsy in Australian Shepherd dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 26. Vol. p. 116-125.

WIKIPÉDIA: *Epilepszia*. URL: <http://hu.wikipedia.org/wiki/Epilepszia> Letöltés ideje: 2014. 10. 05.

WÖHLKE, A., PHILIPP, U., BOCK, P., BEINEKE, A., LICHTNER, P., MEITINGER, T., DISTL, O. 2011: A one base pair deletion in the canine ATP13A2 gene causes exon skipping and late-onset neuronal ceroid lipofuscinosis in the Tibetan terrier. *PLoS Genetics*. e1002304

ZUBERI SM, EUNSON LH, SPAUSCHUS A, DE SILVA R, TOLMIE J et al 1999: A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (Kv1.1) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. *Brain*. 122. Vol. 5. No. p. 817–825.