



Universiteit Utrecht

Epilepsie bij de Border Collie



Dr. Paul Mandigers

Clinical Associate Professor
DVM, PhD, Dip ECVN
European Veterinary Specialist Neurology EBVS

University Utrecht
Department of Clinical Sciences of Companion Animals
Neurology
EBVS
OF EPITHELIUM
SPECIALISATION

Canine epilepsy

A focus on quality of life and breed

Master research project

Maud F.N. Hamers¹, Montse M. Diaz Espineira¹,
Paul J.J. Mandigers¹

Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University 2017

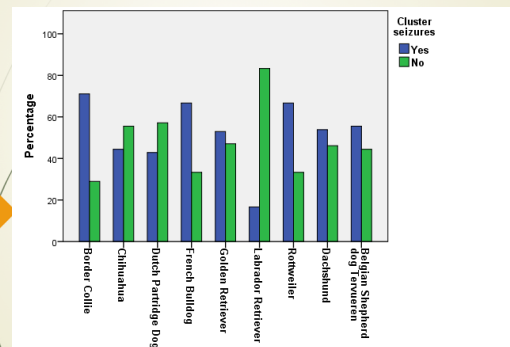
¹ Department of Clinical Sciences of Companion Animals, Utrecht University, Yalelaan 108, 3584 Utrecht, The Netherlands

Breeds

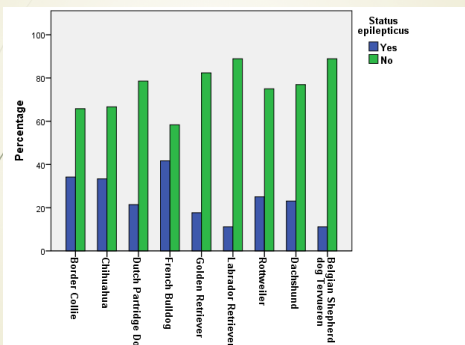
- 99 different breeds

Breed	Number
Border Collie	38
Chihuahua	9
Drentse Patrijshond	14
French Bulldog	12
Golden Retriever	17
Labrador Retriever	18
Rottweiler	12
Dachshund	13
Belgian Shepherd dog	9
Tervueren	

Breed – cluster seizures



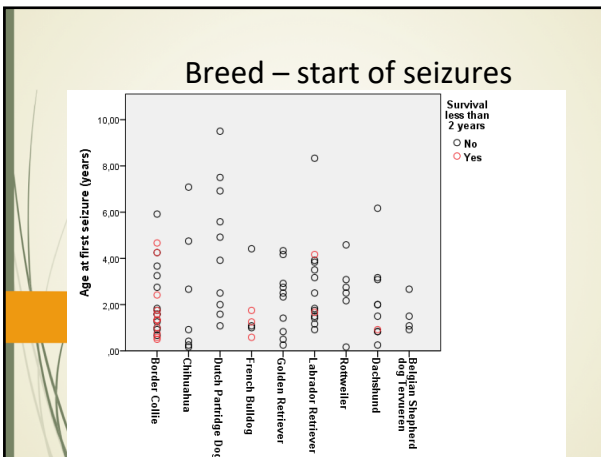
Breed – status epilepticus



Breed specific traits on Quality of Life (QoL)

- Overall QoL score 7.2
- Breed specific differences

Breed	QoL score
Border Collie	6.4
Chihuahua	8.9
Drentse Patrijshond	7.1
French Bulldog	6.7
Golden Retriever	8.8
Labrador Retriever	7.7
Rottweiler	7.5
Dachshund	8.6
Belgian Shepherd dog	8.3
Tervueren	



Epilepsie bij de Border collie

QoL studie bij 402 honden met epilepsie bij Nederlandse eigenaren

Maud Hamers, Montse Diaz en Paul Mandigers

De Nederlandse eigenaar wil:

- 50% zegt: **geen aanval of maximaal een per 4 maanden**
- Ernst aanval moet beperkt zijn

© P.J.J. Mandigers 2018

Canine epilepsy

A focus on quality of life and breed

Master research project
Maud F.N. Hamers¹, Montse M. Diaz Espineira¹,
 Paul J.J. Mandigers¹

Faculty of Veterinary Medicine, Utrecht University 2017

¹ Department of Clinical Sciences of Companion Animals, Utrecht University, Yalelaan 108, 3584 Utrecht, The Netherlands

Epilepsie bij de Border collie

Epilepsie bij de Border Collie

Een heel serieus probleem!

© P.J.J. Mandigers 2018

Epilepsie bij de Border collie

J Vet Intern Med 2010;24:171–178

Epilepsy in Border Collies: Clinical Manifestation, Outcome, and Mode of Inheritance

V. Hülsmeier, R. Zimmermann, C. Brauer, C. Sauter-Louis, and A. Fischer

Background: There is a lack of data on idiopathic epilepsy (IE) in Border Collies (BCs) in the veterinary literature.
Hypothesis: Genetic epilepsy occurs in BCs and is frequently characterized by a severe clinical course and poor response to medical treatment.
Animals: Forty-nine BCs diagnosed with IE.
Methods: Medical records, seizure data, and pedigree information of affected dogs were collected. Cases were classified phenotypically as affected or not affected; mild, moderate, or severe clinical course; active epilepsy (AE) or remission; and drug resistant or not drug resistant.
Results: Clinical manifestations were classified as having a moderate (33%) or severe clinical course (49%), characterized by a high prevalence of cluster seizures and status epilepticus. Survival time was significantly decreased in dogs <2 years of age at seizure onset, and in dogs with a severe clinical course. Drug resistance was apparent in 71% of 24 dogs treated with ≥ 2 antiepileptic drugs. The epilepsy remission rate was 18%. Median age at onset was significantly higher and initial seizure frequency was significantly lower in dogs with remission compared with dogs with AE. Pedigree analyses indicated a strong genetic founder effect in the appearance of epilepsy, resembling autosomal recessive inheritance.
Conclusion and Clinical Importance: The present study confirms the occurrence of genetically mediated epilepsy with a frequent severe clinical course and drug resistance in BCs. The results provide information about the long-term prognosis of IE in BCs for veterinarians and concerned owners, and may benefit breeders as well.
Key words: Dog; Drug resistance; Remission; Seizure.

© P.J.J. Mandigers 2018

Epilepsie bij de Border collie

Hulsmeijer et al., 2010

Studie opzet

- Web-based questionnaire
- Wanneer start het?
- Wat is de respons?
- Hoe vaak clustering / SE?
- Stamboomanalyse

© P.J.J. Mandigers 2018

Hulsmeijer et al., 2010

Resultaten

- 49 BC's met epilepsie
- Geen sexe verschil
- Geen omgevingstrigger

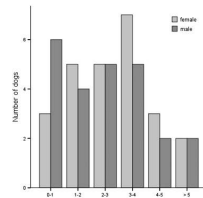


Fig 1. Distribution of male and female dogs with respect to age at seizure onset.

Hulsmeijer et al., 2010

Medicatie (33 honden)

- 11 honden kregen **geen** medicatie.
- 38 honden moesten medicatie krijgen.
 - 9 fenobarbital
 - 18 fenobarbital en kaliumbromide
 - 6 met een derde product

Hulsmeijer et al., 2010

Verloop

- 26 honden waren levend
- **23 gestorven** (17 tgv de epilepsie; 2 tijdens SE, 15 euthanasie)
- Gemiddelde overlevingstermijn 2 jaar

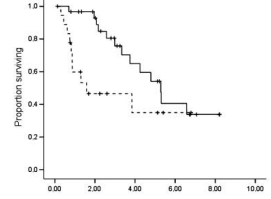
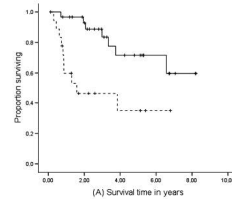


Fig 2 and 3. Kaplan-Meier curves (method [A] and [B]) depicting significant reduced survival time in dogs of a young age (<math>< 2</math> years) at seizure onset ([A] $P = .003$ and [B] $P = .044$). Black line, age at onset ≥ 2 years; broken line, age at onset <math>< 2</math> years; + censored dogs ([A], nonseizure-related deaths and dogs that were still alive at time of analysis; [B], only dogs that were still alive at time of analysis).

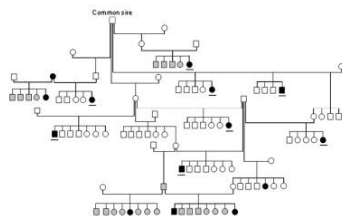


Fig 6. One representative subpopulation of Border Collies including 14 affected dogs (11 affected dogs were referable to a common sire). \circ , female; \square , male; black, affected with IE; white, dogs aged ≥ 7 years without any seizure history (not affected); gray, dogs aged < 7 years without any seizure history (probably not affected); underlined boxes, affected dogs that were referable to a common sire.

Epilepsie bij de Border Collie

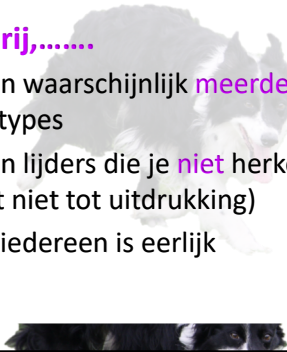
Een heel serieus probleem!

- Begint het jong \rightarrow niet goed!
- Clustering / SE \rightarrow niet goed!
- Meerdere R/ \rightarrow niet goed

Epilepsie bij de Border Collie

Fokkerij,.....

- Er zijn waarschijnlijk **meerdere** fenotypes
- Er zijn lijders die je **niet** herkent (het komt niet tot uitdrukking)
- Niet iedereen is eerlijk
- , , , , ,

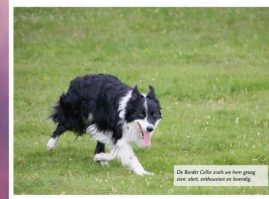


© P.J.J. Mandigers 2018

RAAD VAN BEHEER
HOEDEN VAN HONDEN

DR. PAUL MANDIGERS: 'EPILEPSIE BORDER COLLIE INTERNATIONAAL AANPAKKEN'

Epilepsie heeft grote impact op de hond die ervan lijdt, de eigenaar en – bij moeilijk te behandelen patiënten – de dierenarts. Bij de Border Collie komt de ziekte bovengemiddeld voor: reden voor dierenarts onderzoek dr. Paul Mandigers (Universiteit Utrecht) en extra aandacht aan dit ras te besteden. Hij werkt daarbij samen met onderzoekers in Zwitserland, Finland, België, Denemarken en Duitsland. 'Internationale samenwerking is de sleutel!'



De Border Collie zwelt van een geringe vorm epilepsie uit.



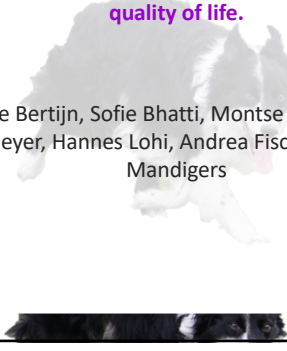
Opname van een Border Collie die een epileptische aanval heeft. Een 'spiegel' bij een aanval naar links en rechts.

...van de ziekte. De dierenarts maakt gebruik van een EEG, een speciale registratie van de hersenactiviteit. Dit is een ingewikkelde procedure die alleen in een aantal dierenziekenhuizen kan worden uitgevoerd. Ook hiervoor is internationale samenwerking nodig. Het is belangrijk dat de dierenarts weet wat voor soort epilepsie het is, want niet alle epilepsieën worden op dezelfde manier behandeld. Het is daarom belangrijk dat de dierenarts weet wat voor soort epilepsie het is. Dit kan worden vastgesteld door middel van een EEG, een speciale registratie van de hersenactiviteit. Dit is een ingewikkelde procedure die alleen in een aantal dierenziekenhuizen kan worden uitgevoerd. Ook hiervoor is internationale samenwerking nodig. Het is belangrijk dat de dierenarts weet wat voor soort epilepsie het is, want niet alle epilepsieën worden op dezelfde manier behandeld. Het is daarom belangrijk dat de dierenarts weet wat voor soort epilepsie het is.

© P.J.J. Mandigers 2018

Epilepsy in Border Collies, risk factors, outcome and quality of life.

Elise Bertijn, Sofie Bhatti, Montse Diaz, Velia Hulsmeyer, Hannes Lohi, Andrea Fischer, and Paul Mandigers



© P.J.J. Mandigers 2018

2017: een nieuwe studie met als opzet:

Nogmaals in kaart brengen van het probleem:

- Zeer uitgebreide enquête
- Zoveel mogelijk info verzamelen per hond: **fenotypen!**
- → info koppelen aan een DNA monster

Samenwerkings project:

- België, Nederland, Duitsland, Zwitserland & Finland



© P.J.J. Mandigers 2018

De enquête:

- 101 vragen, web-based
- Info over
 - de hond
 - de aanvallen & mogelijke triggers
 - medicatie
 - verloop
- Alleen BC's met stamboom (genetische studie!)



© P.J.J. Mandigers 2018

De resultaten:

De honden:

- 130 enquêtes
 - 51 waren er niet compleet ingevuld
 - 9 geen raszuivere BC's
 - 7 geen idiopathische epilepsie
 - 2 hadden maar een keer iets laten zien
- Slecht 59 bleven er over



© P.J.J. Mandigers 2018

De resultaten:

De honden:

- 59 BC's waarvan 63% reuen, 37% teven

De aanvallen:

- 83% GTCS
- 3% focaal
- 8% focaal en GTCS
- 6% ??

De resultaten:

De aanvallen:

- 24% alleen enkele aanvallen
- 52% enkele aanvallen, clusters en SE
- 24% onduidelijk

Geen relatie met geslacht of castratie!

De resultaten:

De aanvallen:

- Frequentie 2,6 per mnd
- Duur gemiddeld 2,9 minuten

Geen relatie met geslacht of castratie!

De resultaten:

Triggers?

- 23 eigenaren zagen triggers
 - Stress
 - Tijd van de dag / Weer
 - Werken
 - Bezoek
 - Dierenarts
 - Sexuele opgewondenheid

De resultaten:

Aanvalsvrijheid?

- 4 BC's van een groep van 45 BC's hadden geen aanvallen meer (9%)

QoL

- 6,6

De resultaten:

Behandeling

- 47 van de 59 BC's werden behandeld
 - Fenobarbital (35 BC)
 - KBR (19 BC's)
 - Pexion (9 BC's) en Levetiracetam (7 BC's)
- 46% kreeg meerdere producten

Behandeling had geen effect op overleving, duur of QoL

De resultaten:

Alternatieve behandeling

- 16 van de 59 BC's werden behandeld
 - CBD olie (8 vd 16)
 - MCT (5 van de 18)
 - Andere

Behandeling had geen effect op overleving, duur of QoL

De resultaten:

Vaccinaties, ontwormingen, vlooien teken

- 49 van de 59 behandelden, 10 niet

Er was geen significant effect echter behandelen →

- 10 maanden later de eerste aanval
- Lagere frequentie van aanvallen (2,4 tegen 3,8)
- iets langere duur (2,9 tegen 2,7 minuten)
- iets mindere overleving: drie maanden

De resultaten:

Survival

- 14 van de 59 waren gestorven (9 gerelateerd aan de epilepsie (64%))
- Gemiddelde lftd van sterven 68 mnd (5,6 jr)

De resultaten:

Survival

- Geen relatie met sexe, castratie, behandeling, bijwerkingen
- **Significatie relatie met frequentie: hoe meer aanvallen hoe eerder euthanasie/sterfte**

Epilepsie bij de Border Collie

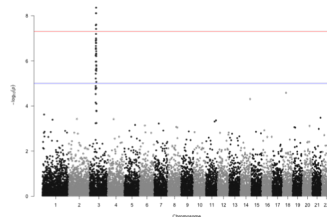
Wat kunnen we nu met deze info?

- Slechts weinig BC's hebben een probleemloos verloop.
- Geslacht, castratie, ontwormen etc hebben geen invloed.
- Er is een tendens: **vroeg behandelen** heeft een effect.

Epilepsie bij de Border Collie

Genetische studies uitgevoerd (Lohi):

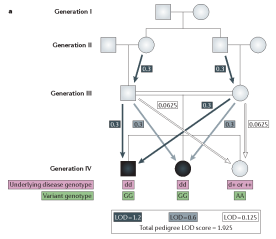
- Klassieke GWAS studies: geen piek



Epilepsie bij de Border Collie

Genetische studies uitgevoerd (Leeb)

- In een familie linkage analysis studie: niets gevonden



Epilepsie bij de Border Collie

Genetische studies uitgevoerd (Lohi)

- Whole genomic sequencing



Epilepsie bij de Border Collie

(Tijdelijk) advies voor nu:

- Risicoschattingen
- Kan werken mits er groot verlies van dieren plaats gaat vinden
- En als iedereen eerlijk is,...

Epilepsie bij de Border Collie

Plan van aanpak:

- WGS gaat door → kracht van de grote aantallen?? Toch betere fenotypering??
- EBV's – project ECGG (UU)

EBV project

Als iedereen meewerkt,...

- Iedere ouderdier krijgt een EBV waarde.
- Met een software programma selecteer je de beste kandidaat om bij de pups

→ betere EBV's

Participanten

- Dr Sofie Bhatti (BE)
- Dr. Velia Hulsmeijer & Prof. dr. Andrea Fischer (GE)
- Prof. dr. Hannes Lohi (FI)
- Prof. dr. Tosso Leeb (CH)
- Dr. Peter Leegwater, Dr. Hille Fieten, Elise Bertijn, Dr. Paul Mandigers (NL-ECGG)

Vragen?

