

# Concrete adviezen voor de fokkerij bij epilepsie

Epilepsie. Wanneer je eenmaal te maken hebt gehad met een hond met epilepsie, dan weet je hoe enorm de impact kan zijn. Niet alleen op de hond zelf, ook op de eigenaar, én wellicht op de fokkerij. Want is epilepsie nu wel of niet erfelijk? Die vraag beantwoorden is niet eenvoudig. Toch zijn er, volgens veterinaire neuroloog Paul Mandigers, concrete adviezen voor fokkers en rasverenigingen om het risico zo klein mogelijk te maken.

*Wanneer je een pup koopt, wil je toch dat de fokker er alles aan heeft gedaan om te voorkomen dat je pup een erfelijke ziekte krijgt? (Border Colliepup).*

De erfelijkheid van epilepsie is inmiddels een veel besproken onderwerp waarbij de emoties nogal hoog kunnen oplopen.

Niet zonder reden! Immers, de toekomstige eigenaar wil weten of de fokker van de beoogde pup er wel alles aan heeft gedaan om het voorkomen op epilepsie zo klein mogelijk te maken. En fokkers en rasverenigingen willen weten wat ze het beste kunnen doen om het risico op epilepsie zo klein mogelijk te maken. En dat hierbij emoties kunnen opspelen, spreekt voor zich. Wat te doen als die prachtige schaapsdrijver ineens een of meerdere pups met epilepsie heeft gekregen. Mag je die hond dan nog wel gebruiken? Het beantwoorden van de erfelijkheidsvraag is niet eenvoudig maar toch zijn er voor iedere rasvereniging enkele concrete adviezen mogelijk om het risico zo klein als mogelijk te maken.

Soms is het makkelijk te doen, maar niet zelden is er veel weerstand en dan moet je als verantwoordelijke fokker/rasvereniging toch bereid zijn om harde keuzes te maken. Want de realiteit is dat als je als fokker een pup hebt verkocht die later epilepsie bleek te hebben, en je hebt niets gedaan om dit leed te voorkomen, dan ben je volgens artikel 2.6 van de wet dieren strafbaar. Aangezien de wet boven elke andere maatregel staat, maakt het niets uit of je het wel of niet geregeld hebt in een fokreglement of koopcontract; als je onzorgvuldig werkt, ben je strafbaar.

Maar wat is dan een goed advies om deze problemen te voorkomen?

*NB de cijfers tussen haakjes verwijzen naar de betreffende publicaties in de literatuurlijst achteraan.*

### Over Paul J.J. Mandigers

*Paul Mandigers is dierenarts-specialist, Clinical Associate Professor, DVM, PhD, DipECVN, Europees Specialist Veterinaire Neurologie EBVS, Internist voor Gezelschapsdieren KNMvD | Universiteitskliniek voor Gezelschapsdieren Utrecht & Evidensia Dierenziekenhuis Arnhem.*

*Paul Mandigers is onder meer lid van de International Veterinary Epilepsy Taskforce, Dyskinesia Taskforce, en lid van het Expertise Centrum Geneeskunde van Gezelschapsdieren en Fairdog.*

*Websites:*

*[www.paulmandigers.nl](http://www.paulmandigers.nl) | [www.ivetf.org](http://www.ivetf.org) | [www.uu.nl/ecgg](http://www.uu.nl/ecgg).*

### Verschillende vormen, 3 groepen

Allereerst is het belangrijk om te beseffen dat er meerdere oorzaken zijn. Grofweg maken wij een onderscheid in drie groepen:

**1. Secundaire of structurele epilepsie (1).** Er is dan een afwijking/ziekte in de hersenen aanwezig die het klinisch beeld van epilepsie veroorzaakt. Bij jonge honden kan het bijvoorbeeld een waterhoofd zijn en bij oudere honden bijvoorbeeld een hersentumor. Eerder is hierover al uitgebreid gepubliceerd (1-5). Hoewel sommige van de oorzaken van deze groep een erfelijke grondslag kunnen hebben gaat het in dit artikel niet over deze groep.

**2. Valse of reactieve epilepsie (1).** Iets buiten de hersenen beïnvloed de functie van de hersenen waardoor we het klinisch beeld van epilepsie zien. Om deze groep uit te sluiten is een goed klinisch onderzoek en aanvullend (bloed)onderzoek nodig. Ook hierover heeft de auteur eerder gepubliceerd (1-5).

**3. Echte of primaire epilepsie (1).** Dit is de epilepsie waarbij we dus geen oorzaak kunnen vinden. Deze groep verdelen we in drie subgroepen:

- erfelijke epilepsie
- vermoedelijk erfelijke (idiopathische) epilepsie en
- niet erfelijke idiopathische epilepsie

Deze laatste subgroep betreft die vormen waarbij we niet direct aan erfelijke epilepsie denken. Een voorbeeld is een op en top bastaard hondje wat epilepsie heeft ontwikkeld. Als er dan geen reden is om te denken aan structurele of reactieve epilepsie, en erfelijkheid lijkt geen rol te spelen, dan noemen we het idiopathisch. Dat betekent simpelweg dat we de oorzaak niet weten.

### In dit artikel praten we dus over de twee subgroepen vermoedelijk genetische (idiopathische) epilepsie en genetische epilepsie.

#### Genetische epilepsie

Slechts bij een viertal rassen is met zekerheid de erfelijkheid van één bij die vier rassen vastgesteld. DWZ bij die vier rassen is er een DNA-mutatie gevonden die de epilepsie veroorzaakt. De bekendste is Juvenile Myoclonale Epilepsie (JME) zoals die bij de Rhodesian Ridgeback voorkomt (6). Naast deze is er een mutatie bij de Lagotto Romagnolo (7), Boerboel (ongepubliceerd) en Basset/Beagle/Teckel (8) beschreven. Bij deze rassen kun je ouderdieren controleren op het voorkomen van de mutatie, en als de ouderdieren vrij zijn van de mutatie, kun je ze gebruiken. Zijn ze drager dan is het advies ze te kruisen met een vrij dier. Zo voorkom je dat er lijders worden geboren. Bij alle andere rassen weten we niet welke mutaties verantwoordelijk zijn voor, òf welke genen betrokken zijn die leiden tot epilepsie. Toch spreken we bij de meeste rassen van vermoedelijk genetische (idiopathische) epilepsie (9).

Vermoedelijk genetische (idiopathische) epilepsie is dus een van de drie subgroepen van primaire epilepsie. In diverse artikelen wordt deze subgroep ook gerekend tot de idiopathische epilepsie. Dat is niet onjuist. Pas als we een oorzaak hebben, kunnen we het correct indelen, maar gezien de implicaties voor alle betrokkenen is het advies simpelweg: kun je het voorkomen, doe dat dan.

## hoe hoger het percentage, hoe groter het probleem

Wat zijn de criteria (1,9) op basis waarvan we denken aan deze vermoedelijk genetische (idiopathische) epilepsie?

- 1) In de regel zien we de eerste toeval(len) op een leeftijd tussen de 6 maanden en 6 jaar. Toevallen die voor de leeftijd van 6 maanden of na de leeftijd van 6 jaar voorkomen hebben vaak een herkenbare oorzaak en de behandeling is in eerste instantie gericht op het verhelpen van die oorzaak. Toch gaat deze regel niet altijd op! Al eerder is beschreven dat we deze vorm van epilepsie ook na de leeftijd van 6 jaar kunnen zien (10,11).
- 2) Meestal hebben de epileptiforme aanvallen de vorm van een klassieke gegeneraliseerde aanval dan wel een focale aanval (zie hiervoor het artikel in Onze Hond nr 10 2019 (5)) En niet zelden gaat een focale aanval over in een gegeneraliseerde aanval. Dit hoeft echter niet!
- 3) Tussen de aanvallen door, de zogenaamde inter-ictale periode, oogt de hond gezond en gedraagt zich normaal.
- 4) Er is geen (duidelijke) relatie tussen het optreden van de epileptiforme aanvallen en beweging en/of voeding. Echter er zijn uitzonderingen, want soms treden de aanvallen wel op na een (sterk) emotionele situatie (bijvoorbeeld na angst-situaties, extreme vrolijkheid, bezoek aan de dierenarts, etc.).
- 5) Tijdens het lichamenlijk en neurologisch onderzoek worden er geen afwijkingen van het normaalbeeld gevonden.
- 6) En, hoewel het geen hard criterium mag zijn, zien we de vermoedelijk genetische epilepsie vaak rasgebonden. Grofweg stelt men: de herderachtigen, jachthonden en molossers (waaronder ook de Boxer). Geen enkel ras is echter gevrijwaard. Zo zien we het de laatste jaren duidelijk vaker bij Chihuahua's en Franse Bulldoggen.

### De expressie van epilepsie

Bij de meeste rassen is epilepsie erfelijk, echter slechts bij een aantal rassen is de veroorzakende mutatie beschreven. Bij die rassen waarbij de veroorzakende mutatie(s) nog niet zijn gevonden, kunnen we beter spreken over een erfelijke gevoeligheid. Want wat maakt nu dat we epilepsie zien? Dit is goed gedocumenteerd in een humaan overzichtsartikel uit

2011 van professor Shorvon (12). Of een individu ooit epilepsie zal laten zien, hangt eerst af van de erfelijke belasting. Daar menig hondenras veel van hun genetische diversiteit (heterozygotie) is verloren, zijn sommige rassen genetisch zwaar, en sommige juist weinig belast. Want bij dat ras waarbij de predisponerende genen naar voren zijn gekomen zien we vaker epilepsie. De kans is bij een ingeteeld ras dus groter en zeker wanneer men met lijders of bekende dragers veel heeft gefokt. Zo zien we bij een aantal Nederlandse rassen vaker dan gemiddeld epilepsie (> 1,5% - Drentse Patrijshond, Saarlooswolfhond, Stabij, Kooikerhondje) en bij een aantal andere (ook ingeteelde rassen) juist minder vaak epilepsie (<0,25% - Wetterhoun, Hollandse herder, Markiesje) (13). Men stelt dat de 'normale' frequentie van epilepsie rond de 0,5 tot 0,7% ligt (1). Als de frequentie ruim boven de 1% ligt dan heeft dat ras dus een verhoogde gevoeligheid. En hoe hoger het percentage, hoe groter het probleem, en hoe dringender men er iets aan moet doen.

Of epilepsie tot expressie komt bij een individu hangt dus af van de erfelijke belasting en alles wat een invloed kan hebben op de expressie. En dat begint al in de baarmoeder en gaat door in het nest en de setting waarin de hond terecht komt. Een goed voorbeeld is de Border collie waarbij het aantal lijders mogelijk rond de 3 tot 5% ligt. In een groep van ruim 150 BC's die allen epilepsie hadden, bleken de BC's waarbij de eigenaar de vaccinaties en ontwormingen vermeed juist eerder epilepsie te krijgen dan de BC's die volgens het standaard protocol werden gevaccineerd en ontwormt. Het feit dat de eigenaar het niet gaf voorkwam dus niet dat de BC epilepsie kreeg. Dus dan kan dat geen trigger zijn. Ook bleken eigenaren die zich erg veel zorgen maakten een standaard hoger cortisolgehalte te hebben in vergelijking tot eigenaren die zich minder zorgen maken (14). Men kan dus speculeren over in hoeverre de stress van de eigenaar een rol speelt bij het tot expressie laten komen van de epilepsie. *Dit wil niet zeggen dat een stressvolle eigenaar epilepsie opwekt.* Dat zou een verkeerde conclusie zijn.

Bij een rasgebonden epilepsie is de hond dus erfelijk belast, en hoe gevoeliger de hond is voor triggerende oorzaken, hoe groter de kans is dat we het dus eerder gaan zien. Een voorbeeld is wederom de Border Collie. Bij dat ras zien we dat de meeste honden tussen een en twee jaar de aanvallen krijgen terwijl dit bij de Ierse Setter het uiteenloopt van 1 tot 8 jaar. (*Mandigers, publicatie in voorbereiding*).

### Hoe vererft epilepsie nu eigenlijk?

Zoals al eerder aangegeven zijn er nu vier mutaties bekend die allen, niet-geslachtsgebonden enkelvoudig recessief vererven. Dat wil zeggen: de vader en moeder zijn drager en de kans dat een pup in het nest de aandoening krijgt is 25%. Van dat nest is 50% drager en zal bij benadering 25% vrij zijn van de mutatie. Als een mutatie beschreven is dan kunnen de ouderdieren en pups op het voorkomen van die mutatie



*Bij de Engelse Springer Spaniel lag de gemiddelde leeftijd op 3 jaar maar toch had maar liefst 20% van alle honden de eerste aanval pas tussen de leeftijd van 5 en 6 jaar. (Engelse Springer Spanielpup)*

gecontroleerd worden. En om de genetische diversiteit van een ras niet verder te verkleinen is het raadzaam dragers te gebruiken door ze te kruisen met vrije dieren, en uit de volgende generatie(s) vrije dieren te selecteren. Op die manier kan een mutatie binnen enkele generaties uit een populatie gefokt worden. Hoewel het een natuurlijke reactie is om bewezen dragers niet te gebruiken, is het erg belangrijk om ze de eerste generaties dus wél te gebruiken, anders lopen we het risico op een groot verlies van genetische diversiteit.

**Anders ligt het voor de vermoedelijk erfelijke epilepsie.** Dan weten we dus niet *hoe* het vererft en *wie* de dragers zijn. Het kan inderdaad meervoudig vererven en er is ook de factor 'invloed van buiten'. Dus het kan voorkomen dat honden die erfelijk belast zijn het nooit laten zien. Stel zo'n hond is een beroemde dekru dan neemt de frequentie van de epilepsie fors toe. Niets doen is dus buitengewoon ongewenst. Want wellicht is er nu geen keiharde wetenschap mogelijk, er is ook

zoiets als een maatschappelijke en juridische realiteit. Heden ten dage is het zowel maatschappelijk als juridisch gezien niet juist om bij een vermoedelijk genetische epilepsie geen maatregelen te nemen.

Allereerst gaan we in op de vraag óf het wel erfelijk is. Dit is goed te beantwoorden aan de hand van een publicatie van de Amerikaanse geneticus Patterson (15). Een Nederlandse vertaling van dit artikel is eerder door de auteur van dit artikel in 1996 gepubliceerd in het tijdschrift 'De Hondenwereld' (16).

### **1. De ziekte begint steeds op eenzelfde leeftijd.**

Nagenoeg alle erfelijke ziekten starten op eenzelfde leeftijd. Bij de idiopathische epilepsie stellen we dat het tussen 6 maanden en 6 jaar moet beginnen. Bij veel rassen is dat ook zo maar ieder ras kent zijn eigen leeftijds kader. Zo lag bij de Engelse Springer spaniël de gemiddelde leeftijd op 3 jaar maar toch had maar liefst 20% van alle honden de eerste aanval pas tussen de leeftijd van 5 en 6 jaar (17). Maar liefst 47% van deze populatie had de klassieke aanval en 53% een meer partiele presentatie. Per ras kan dit dus weer verschillen. Bij de Golden Retriever had 75% van de honden binnen 1 à 3 jaar na de geboorte een klassieke gegeneraliseerde aanval (18). Vergelijkbare resultaten zijn voor diverse andere rassen gepubliceerd (19-24).

### **2. De ziekte heeft steeds weer hetzelfde klinisch beeld.**

Dit is voor epilepsie in de regel het geval. Niet zelden is het steeds weer een voor dat ras specifieke vorm.

### **3. De ziekte heeft steeds dezelfde patholoog-anatomische afwijking.**

Bij de vermoedelijk genetische epilepsie vinden we geen oorzaak en levert een onderzoek na de dood niets op. Anders is dus voor bijvoorbeeld Juvenile Myoclonale Epilepsie (JME) die bij de Rhodesian Ridgeback voorkomt en Lafora. Het gaat hier om aandoeningen waarbij er veranderingen zichtbaar zijn in de neuronen (6,8). Maar bij de Lagotto, ook een erfelijke epilepsie, vinden we dus na de dood niets afwijkends (7).

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

Deze stelregel noemt men ook wel een familiaal verband. En bij de vermoedelijk genetische epilepsie is dit zonder twijfel een regel. Hoe ingeteelder een ras is, hoe groter de kans dat een erfelijke ziekte gezien gaat worden (25). En de bittere werkelijkheid is dat de meeste hondenrassen genetisch alleen maar armer zijn geworden. Iedere generatie sluiten we diverse honden uit met als resultaat dat er (waardevol) genetisch materiaal verdwijnt. En

zolang er geen onverwante honden bij komen, wordt iedere generatie een ras homozygoter. En dit maakt dat zelfs meervoudig verervende aandoeningen, zoals epilepsie, zich steeds vaker gaan gedragen als enkelvoudig verervend. Voorbeelden zijn bijvoorbeeld de Keeshonden waarbij de idiopathische epilepsie niet geslachtsgebonden (=autosomaal) enkelvoudig recessief lijkt te vererven. Alle lijders waren terug te voeren naar een ouderpaar (26). Vergelijkbare resultaten zijn al bij Boxers, Labrador retrievers, Golden Retrievers, Tervuerense herders, Springer spaniels, Vizsla's, en Berner Sennenhonden beschreven (19-24). Wanneer rasverenigingen 'gebrek aan bewijs' als argument gebruiken om juist niéts te doen, zijn ze dus buitengewoon onverstandig bezig. Wanneer we stambomen maken met daarin de lijders, dan is de verhouding vaak een op vier; hetgeen dus past bij een enkelvoudig recessieve vererving. En als die verhouding anders ligt: zien we wel alle lijders? Wéten we wel alles van alle honden?

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

Dit is in de vorige sectie al geadresseerd. Ook kennen we zelfs in onze eigen mensen-populaties deze voorbeelden; wanneer men in de familie trouwt, is het risico op erfelijke ziektes aanzienlijk groter.

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

Bij vermoedelijk genetische epilepsie is dit bewijs er nog niet. Bij diverse rassen zijn we echter bezig met genetisch onderzoek. Maar zolang we geen oorzakelijke mutatie hebben gevonden moeten we andere maatregelen treffen.

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

Een mooi voorbeeld is de JME zoals die bij de Rhodesian Ridgeback voorkomt. Bij dit ras is dit tot in detail beschreven. (6) Echter, dit is pas mogelijk als je de mutatie gevonden hebt.

### Hoe moeten we nu verder met vermoedelijk genetische epilepsie?

Niets doen is geen optie. Zelfs als we onze wetenschappelijke bewijsvoering niet rond hebben, mogen we niet van onze verantwoordelijkheid weglopen. Als vermoedelijk genetische epilepsie zich gedraagt als autosomaal enkelvoudig recessief dan kunnen we daar ook naar handelen. En dat betekent dat we sowieso niet met de lijder moeten fokken. Echter het uitsluiten van een lijder heeft op het totale dragerschappercentage geen effect. Immers, het aantal dragers blijft hetzelfde. Beter is, als we bij een ras het vermoeden hebben van een vermoedelijk erfelijke epilepsie, ook de ouderdieren niet meer in te zetten. Immers, die zijn

beide drager. En de bittere werkelijkheid is dat de volle broers en zussen een risico hebben op 50% kans op dragerschap. Wanneer we dus met een volle broer of zus verder gaan, nemen we een onaanvaardbaar groot risico. Want net zo goed als dat je niet zeker weet of die broer/zus drager is, weet je dat ook niet van de andere honden.

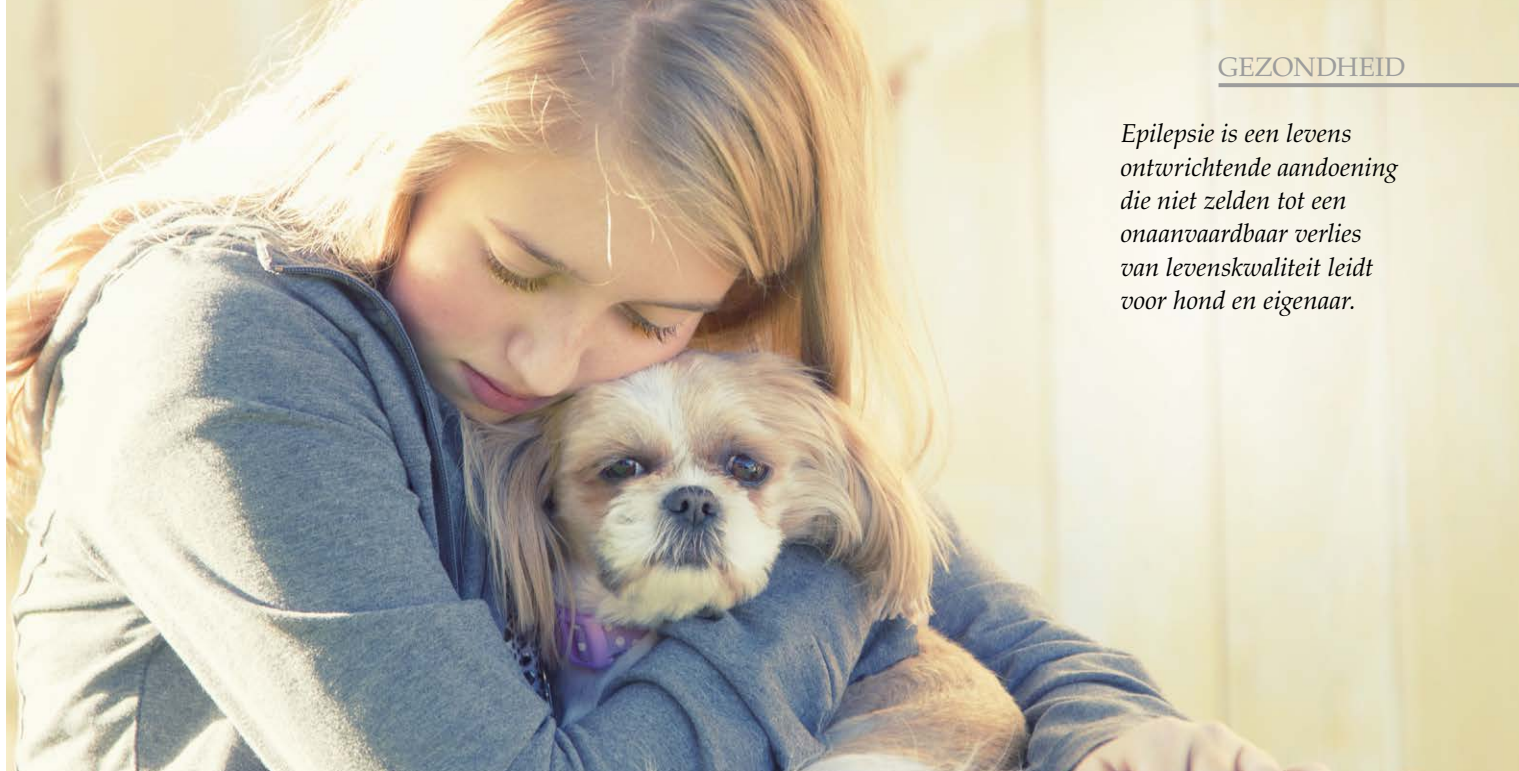
De werkelijkheid is dat de volle broers en/of zussen, maar ook de ouderdieren, vaak al gebruikt zijn. Wat doen we dan met de nakomelingen van die honden? Als we die honden uitsluiten, neemt de toch al schaarse genetische diversiteit verder af. Het advies is dan om een risicoschatting te maken en honden zo in te zetten dat het risico erg klein wordt - zie tabel hieronder:

#### R = risico! R0 tm R4!

Een regel kan zijn dat we nooit honden met elkaar kruisen als ze te verwant zijn aan een lijder. Wanneer we de lijder het etiket R0 geven dan zeggen we dat hij 100% erfelijk belast is. De R staat simpelweg voor risico. De ouders en volle broers/zussen van een lijder krijgen het etiket R1 (50% kans). Een nakomeling van een volle broer/zus is dan een R2 (25% kans). Maar een halfbroer/zus van een lijder heeft 25% kans en is dus ook een R2 hond. En zo kunnen we door etiketteren naar R3 (12,5%) en R4 (6,25% kans). Wanneer we nimmer een hond uit de categorie R2 t/m R4 kruisen met een andere hond uit die categorie maken we het risico zo klein als mogelijk. Uiteraard is het erg belangrijk dat iedereen dan eerlijk is. Dit kunnen we alleen maar doen als de melding gedaan kan worden zonder dat 'naming and shaming' optreedt. En mocht het antwoord worden: 'Maar dan hebben we te weinig honden in onze populatie': keur dan look-alikes aan of start outcross. Als het zo slecht met een ras is gesteld, moet je andere maatregelen nemen. En met de huidige mogelijkheden op het gebied van DNA-onderzoek kan het DNA-profiel van iedere look-alike vergeleken worden met die van de populatie.

Uiteraard blijft staan wat helemaal aan het begin van dit artikel is geschreven: eerst moeten we de diagnose zo hard als mogelijk is maken. En als we het vermoeden uitspreken van mogelijk 'erfelijke idiopathische epilepsie' dan is het bitter voor de fokkerij, maar besef dat epilepsie een erg nare aandoening is. De eigenaar van een hond met epilepsie, zeker als die hond moeilijk te behandelen is, staat er mee op en gaat er mee naar bed. Het is een levensontwrichtende aandoening die niet zelden tot een onaanvaardbaar verlies van levenskwaliteit leidt voor hond en eigenaar (27). Als wij onze hondenrassen willen behouden moeten we met z'n allen onze verantwoordelijkheid nemen. ■

Wéten we wel alles  
van *alle* honden?



Epilepsie is een levensontwrichtende aandoening die niet zelden tot een onaanvaardbaar verlies van levenskwaliteit leidt voor hond en eigenaar.

### Literatuurlijst

- Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJ, et al. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC veterinary research* 2015;11:182.
- De Risio L, Bhatti S, Munana K, et al. International veterinary epilepsy task force consensus proposal: diagnostic approach to epilepsy in dogs. *BMC veterinary research* 2015;11:148.
- Mandigers PJJ. Epilepsy. In: Voorjaarsdagen Congres, Amsterdam 2013.
- Mandigers PJJ. Epilepsie bij de hond en kat, Nascholingscursus Proveto, Barneveld 2009.
- Mandigers PJJ. Is het epilepsie of een bewegingsstoornis? *Onze Hond* nr 10 2019.
- Wielander F, Sarviah R, James F, et al. Generalized myoclonic epilepsy with photosensitivity in juvenile dogs caused by a defective DIRAS family GTPase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114:2669-2674.
- Jokinen TS, Metsahonkala L, Bergamasco L, et al. Benign familial juvenile epilepsy in Lagotto Romagnolo dogs. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine* 2007;21:464-471.
- Hajek I, Kettner F, Simerdova V, et al. NHLRC1 repeat expansion in two beagles with Lafora disease. *The Journal of small animal practice* 2016;57:650-652.
- Hulsmeyer VI, Fischer A, Mandigers PJ, et al. International Veterinary Epilepsy Task Force's current understanding of idiopathic epilepsy of genetic or suspected genetic origin in purebred dogs. *BMC veterinary research* 2015;11:175.
- Jaggy A, Bernardini M. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *The Journal of small animal practice* 1998;39:23-29.
- Jaggy A, Faissler D, Gaillard C, et al. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in Labrador retrievers. *The Journal of small animal practice* 1998;39:275-280.
- Shorvon SD. The causes of epilepsy: changing concepts of etiology of epilepsy over the past 150 years. *Epilepsia* 2011;52:1033-1044.
- Mandigers PJJ. Het voorkomen van epilepsie bij de Nederlandse hondenrassen. *Tijdschrift voor diergeneeskunde* 2017:28-32.
- Packer RMA, Volk HA, Fowkes RC. Physiological reactivity to spontaneously occurring seizure activity in dogs with epilepsy and their carers. *Physiol Behav* 2017;177:27-33.
- Patterson DF, Aguirre G, Fyfe JC, et al. Is this a genetic disease? *The Journal of small animal practice* 1989;30:12.
- Mandigers PJJ. Wanneer is een ziekte eigenlijk erfelijk? In: *De Hondenwereld* 1996:555-556.
- Patterson EE, Armstrong PJ, O'Brien DP, et al. Clinical description and mode of inheritance of idiopathic epilepsy in English springer spaniels. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 2005;226:54-58.
- Srenk P, Jaggy A, Gaillard C, et al. [Genetic basis of idiopathic epilepsy in the golden retriever]. *Tierärztliche Praxis* 1994;22:574-578.
- Heynold Y, Faissler D, Steffen F, et al. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long-term study. *The Journal of small animal practice* 1997;38:7-14.
- Jaggy A, Heynold Y. [Idiopathic epilepsy in the dog]. *Schweizer Archiv für Tierheilkunde* 1996;138:523-531.
- Kathmann I, Jaggy A, Busato A, et al. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *The Journal of small animal practice* 1999;40:319-325.
- Oberbauer AM, Belanger JM, Grossman DI, et al. Genome-wide linkage scan for loci associated with epilepsy in Belgian shepherd dogs. *BMC genetics* 2010;11:35.
- Oberbauer AM, Grossman DI, Irion DN, et al. The genetics of epilepsy in the Belgian terrier and sheepdog. *The Journal of heredity* 2003;94:57-63.
- Patterson EE, Mickelson JR, Da Y, et al. Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine* 2003;17:319-325.
- Mandigers PJJ, van Nes JJ, Knol BW, et al. Hereditary necrotizing myelopathy in Kooiker dogs. *ResVetSci* 1993;54:118-123.
- Hall SJ, Wallace ME. Canine epilepsy: a genetic counselling programme for keeshonds. *The Veterinary record* 1996;138:358-360.
- Hamers MFN, Diaz-Espineira M, Mandigers PJJ. Canine epilepsy: a survey on the owners' perspective of quality of life. In: *Voorjaarsdagen. The Hague*: 2017.