

# KOIRIEN EPILEPSIA

mmyo Hanna Bragge

2005

## SISÄLLYS

<b>1. JOHDANTO</b> .....	<b>2</b>
<b>2. EPILEPSIAN MÄÄRITELMÄ JA ERI MUODOT</b> .....	<b>3</b>
2.1 EPILEPSIATYYPIT JA NIIDEN TAUSTATEKIJÄT .....	5
2.1.1 Idiopaattinen epilepsia .....	6
2.1.2 Idiopaattisen epilepsian syyt ja kohtauksille altistavat tekijät .....	7
2.1.3 Symptomaattinen ja kryptogeeninen epilepsia .....	8
<b>3. EPILEPSIAKOHTAUSTEN LUOKITTELU JA VAIHEET</b> .....	<b>9</b>
3.1 KOHTAUSTA EDELTÄVÄ VAIHE JA KOHTAUKSENJÄLKEINEN TILA .....	12
3.2 YLEISTYNEET KOHTAUKSET .....	13
3.3 PAIKALLISALKUISET KOHTAUKSET .....	15
3.3.1 Sekundaarinen yleistyminen .....	16
3.4 STATUS EPILEPTICUS .....	18
<b>4. DIAGNOSOINTI</b> .....	<b>19</b>
<b>5. YLEISYYS JA ESIINTYMISEEN VAIKUTTAVIA TEKIJÖITÄ</b> .....	<b>22</b>
5.1 IÄN VAIKUTUS EPILEPSIAN ESIINTYMISEEN .....	25
5.2 SUKUPUOLEN VAIKUTUS EPILEPSIAN ESIINTYMISEEN .....	26
5.3 ERI KOHTAUSTYYPPIEN YLEISYYS JA JAKAUTUMINEN .....	26
<b>6. PERINNÖLLISYYS, SEN TUTKIMINEN JA SUKUSIITOKSEN VAIKUTUS</b> .....	<b>28</b>
6.1 KYNNYSMALLI PERIYTYMISMEKANISMINA .....	30
6.2 EPILEPSIAN PERINNÖLLISYYDEN NYKYISET TUTKIMUSMENETELMÄT .....	31
6.3 IHMISEN YKSINKERTAISESTI PERIYTYVÄT EPILEPSIAT .....	33
6.3.1 Varhaisen iän yksinkertaisesti periytyvät epilepsiasyndroomat .....	34
6.3.2 Yksinkertaisesti periytyvät epilepsiat yleistynein kohtauksin .....	34
6.3.3 Yksinkertaisesti periytyvät epilepsiat paikallisalkuisin kohtauksin .....	36
6.4 IHMISTEN MONIMUOTOISESTI PERIYTYVÄT EPILEPSIAT .....	37
6.5 PERINNÖLLISYYS KOIRILLA .....	38
6.6 SUKUSIITOKSEN VAIKUTUS EPILEPSIAAN .....	42
<b>7. YHTEENVETO JA JOHTOPÄÄTÖKSET</b> .....	<b>42</b>
<b>8. KIRJALLISUUS</b> .....	<b>46</b>

## TAULUKKOLUETTELO

Taulukko 1. Kansainvälinen luokitus ihmisten epileptisille kohtauksille .....	9
Taulukko 2. Epilepsian esiintymisprosentteja eri roduille .....	23
Taulukko 3. Ehdotetut epilepsian periytymismallit eri roduilla .....	38

## 1. Johdanto

Epilepsia on tunnettu jo ainakin 4 000 vuotta. Sairaus ja etenkin suuri tajuttomuuskouristuskohtaus ovat herättäneet ihmisissä aina paljon tunteita, myös pelkoa ja vihaa. Epilepsian aiheuttajaksi on historiassa nimetty niin hyviä ja pahoja yliluonnollisia voimia kuin kuun asentoja ja muotojakin. Jo muun muassa Hippokrates (460 - 377 eKr.) ja Galenos (noin 130 - 200 jKr.) esittivät epilepsian olevan aivoperäinen sairaus, mutta tämä tieto unohtui aina 1600-luvulle saakka. Vielä pitkään tämän jälkeenkin oli valloillaan monia erilaisia uskomuksia. Merkittävää tietoa taudista ryhdyttiin saamaan vasta yhdessä neurologian kehityksen kanssa 1800-luvun puolivälistä lähtien, jolloin tunnistettiin jo erilaisia kohtaustyypppejä. Ennen 1900-lukua oli saatu selville, että sairaus voi puhjeta idiopaattisesti eli itsestään tai jonkin ulkoisen syyn aiheuttamana. Aivosähkökäyrä eli EEG tuli epilepsiatutkimuksen apuun 1900-luvun alkupuolella, jolloin tiedon määrä sairaudesta alkoi kasvaa nopeasti. Epilepsian aiempia nimiä ovat olleet esimerkiksi kaatuma- ja kuunvaihetauti (Larsen ja Iivanainen 1994, Berendt 2002).

Epilepsia on etenkin vaikeammissa muodoissaan raskas sairaus niin koiralle kuin omistajallekin. Useimmiten kohtaukset pysyvät hallinnassa lääkityksellä, mutta osalla potilaista se ei onnistu. Vammoista ja vaurioista johtuvat epilepsiat reagoivat lääkehoitoon hieman idiopaattisia epilepsioita heikommin. Epilepsiaa sairastavista ihmisistä 20 - 50 %:lla on vaikeasti hallittava taudin muoto (Treiman 1993, Larsen ja Iivanainen 1994, Rainesalo 2004). Koirillakin hoitoon vastaa huonosti 20 - 50 % sairastuneista. Optimaalisella hoidon järjestämisellä lääkkeisiin lainkaan reagoimattomien koirien määrä on mahdollista laskea 10 - 20 %:iin. Lääkehoitoa joudutaan usein käyttämään koko koiran loppuelämän ajan, joskus useitakin kertoja päivässä. Hoito voi osoittautua ongelmalliseksi myös lääkkeiden sivuvaikutusten vuoksi (Lane ja Bunch 1990, Schwartz-Porshe 1994, Heynold ym. 1997). Epilepsia kasvattaa kuolleisuutta, ihmispotilailla 2 - 3-kertaiseksi keskimääräiseen väestöön verrattuna (Larsen ja Iivanainen 1994). Suomalaisista belgianpaimenkoirista tehty kysely kertoi, että kohtausten vuoksi oli lopetettu 17.4 % tajuttomuuskohtauksia saaneista koirista (Teikari 1996). Nielenin ym. (2001) tutkimuksessa taas epileptisten boksereiden kuolleisuus oli

vieroituksesta neljän vuoden ikään 47 %, kun mukaan lasketaan sekä epilepsiaksi että vaikeaksi epilepsiaksi luokitellut tapaukset. Berendtin ym. (1997) tutkimusaineiston koirista 38 % lopetettiin neljän vuoden kuluessa epilepsian toteamisesta. Jälkimmäisistä tutkimuksista molemmissa oli lopetukseen päädytty usein ilman, että sairaus olisi osoittautunut koiralle hengenvaaralliseksi. Lopetukseen on saatettu päätyä lääkkeiden sivuvaikutusten tai kohtausten tiheyden tai vakavuuden vuoksi. Syynä on saattanut olla myös pelko kohtausten puhkeamisesta vaikeissa olosuhteissa, esimerkiksi kesken metsästyksen tai koiran ollessa valvomatta. Lopetukseen saattavat johtaa myös käytösongelmat, joita voi syntyä toistuvien kohtausten solufysiologiaan ja aivotoimintaan aiheuttamien muutosten seurauksena. Muutokset voivat ilmentyä esimerkiksi aggressiivisuutena, tottelemattomuutena tai sosiaalisista tilanteista vetäytymisenä (Podell 1996). Sairauden ennaltaehkäisy olisi toivottavinta. Amerikan Kennel Club onkin nimennyt epilepsian useiden eri rotujärjestöjen kannanottojen pohjalta yhdeksi vakavimmista ja eniten tutkimustukea vaativista terveysongelmista (Symposium on canine epilepsy 1997).

Tässä tutkielmassa vertaillaan useissa kohdin epilepsian ilmentymistä koirassa ja ihmisessä. Ihmisen epilepsian samankaltaisuus tiettyjen eläinsairauksien kanssa on ollut tiedossa jo kauan, ja eläinlääketieteellinen tieto epilepsiasta perustui pitkään ihmistutkimusten tuloksiin. Yhä edelleen tietoa vaihdetaan molemmin puolin, ja ihmistutkimuksesta saatua tietoa käytetään runsaasti hyväksi koiratutkimuksessa (Holliday ym. 1970, Symposium on canine epilepsy 1997, Berendt 2002). Viimeisin esimerkki lienee ensimmäisen koirien epilepsiageenin löytyminen erään vaikean ihmisten epilepsian tutkimisen yhteydessä (Lohi ym. 2005). Tämän tutkielman tarkoituksena on kartoittaa nykyistä tutkimustietoa koirien epilepsiasta, sen eri tyypeistä, aiheuttajista, diagnosoinnista, yleisyydestä ja periytymisestä.

## **2. Epilepsian määritelmä ja luokittelu**

Epileptiseen kohtaukseen johtava sähkönpurkaus on aivosolujen reaktio, joka syntyy, kun aivojen kohtauskynnys on riittävästi madaltunut tai aivokudoksen ärtyvyys riittävän korkea. Yksittäinen, ohimenevä kohtaus voi siis syntyä myös täysin terveissä aivoissa

sopivan ärsytyksen seurauksena (Larsen ja Iivanainen 1994, Podell 1996, Berendt 2002, Lorenz ja Kornegay 2004). On arvioitu, että 5 - 10 % ihmisistä saa elämänsä aikana ainakin yhden epileptisen kohtauksen (McNamara 1992, Larsen ja Iivanainen 1994, Rainesalo 2004). Kohtauskynnystä voivat tilapäisesti madaltaa useat eri tekijät, esimerkiksi kuume tai muut taudit, lääkkeet, stressi, hormonaaliset tekijät sekä poikkeava uni-valverytmi tai aineenvaihdunta. Ärtyvyys riippuu solutasoisten estävien ja kiihdyttävien tekijöiden tasapainosta sekä hermoverkkojen tahdistumisesta. Jonkinasteinen ärtyvyys on aivoissa normaali ilmiö, mutta epileptisiä kohtauksia synnyttävällä, epileptogeenisellä alueella ärtyvyys on aina normaalia suurempaa (Larsen ja Iivanainen 1994).

Häiriötila eli kohtaus syntyy solutasoisten kiihdyttävien ja estävien tekijöiden välisen tasapainon kallistuessa kohti ylenmääräistä kiihtyneisyyttä. Liiallinen kiihtyneisyys ja estävien tekijöiden vähentyminen johtavat hermosolujen depolarisaatioon eli solukalvon lepopotentiaalieron häviämiseen, jota palauttavat järjestelmät, tärkeimpänä gamma-aminovoihappo (GABA), eivät kykene pysäyttämään. Tilanne johtaa kohtaukseen, mikäli depolarisaatio tapahtuu riittävässä määrässä hermoliittymiä tahdistetusti ja yhtä aikaa (McNamara 1992, Larsen ja Iivanainen 1994, Podell 1996). Kohtaus voi syntyä itsestään eli spontaanisti tai jonkin yllykkeen aiheuttamana. Eri epilepsia- ja kohtautyypeissä vaikuttaisi esiintyvän niille tyypillisiä muutoksia hermosolujen välittäjäaineiden toiminnossa. Idiopaattisissa epilepsioissa erityisen merkittäviä ovat häiriöt GABA:n toiminnassa. Tärkein kiihdyttävä aminohappo, glutamaatti, taas näyttäisi liittyvän nimenomaan paikallisalkuisiin kohtauksiin (Rainesalo 2004). Myös epileptisten koirien aivo-selkäydinnesteessä on havaittu alhaisia GABA- ja korkeita glutamaattiarvoja (Berendt 2002, Morita ym. 2002). Yleistyneen kohtauksen puhkeamista, jossa koko aivokuoren hermosolut syttyvät kohtaukseen yhtäaikaaisesti, samoin kuin kohtauksen loppumiseen johtavia mekanismeja ei vielä ymmärretä kovin hyvin (Lane ja Bunch 1990, Larsen ja Iivanainen 1994). Kohtausten monimuotoisesta ilmentymisestä päätellen vaikuttaa yleistyneiden epilepsioiden taustalla todennäköisesti useita erilaisia mekanismeja (Larsen ja Iivanainen 1994).

Epileptisten kohtausten aikana voi ilmetä tajunnan, motoriikan, aistitoimintojen, psyykkisten toimintojen ja autonomisen hermoston häiriöitä. Niihin liittyy myös aivojen sähköisesti rekisteröitävän toiminnan poikkeavuus (Holliday ym. 1970, ILAE 1981, Larsen ja Iivanainen 1994). Epileptisten kohtausten kolme pääominaisuutta ovat eritasoinen hallinnan menetys, yhtäkkinen ilmestyminen ja toistuminen samankaltaisina (Berendt 2002). Epilepsia tarkoittaa siis taipumusta saada toistuvasti spontaaneja epileptisiä kohtauksia. Se ei ole yhtenäinen sairaus, vaan merkki aivotoiminnan poikkeavuudesta tai oire sairaudesta (Larsen ja Iivanainen 1994, Berendt 2002, Rainesalo 2004). Kohtausten esiintymistiheys vaihtelee suuresti sekä eri yksilöiden välillä että samalla yksilöllä ajan kuluessa. Usein kohtausten välinen aika kuitenkin lyhenee taudin kroonistuessa (Schwartz-Porshe 1994, LeCouteur 1995, Heynold ym. 1997). Sairastumisen jälkeen kovin usein toistuvat kohtaukset voivat viitata muuhun kuin perinnöllisestä syystä johtuvaan epilepsiaan (Symposium on canine epilepsy 1997). Epileptisiä kohtauksia aiheuttavat monet eri tekijät, siten niillä on myös useita erilaisia ilmenemismuotoja (Podell 1996, Rainesalo 2004).

## **2.1 Epilepsiatyypit ja niiden taustatekijät**

Epilepsiat jaetaan sairauden aiheuttajan perusteella idiopaattiseen (primaarinen, aito epilepsia), symptomaattiseen (sekundaarinen, hankittu epilepsia) ja kryptogeeniseen (oletettavasti sekundaarinen epilepsia) muotoon (ILAE 1989, Larsen ja Iivanainen 1994, LeCouteur 1995). Sekä ihmisten epilepsian että sen kohtausten luokittelu ovat International League Against Epilepsyn (ILAE) valvonnassa. Termistöä kehitetään jatkuvasti, jotta se vastaisi käytäntöä. Myös erilaisten epilepsiasyndroomien määritelmät riippuvat aina kyseisen hetken tutkimuksellisesta tiedosta. Ihmisillä esiintyvät yli 40 epilepsiasyndroomaa jaotellaan erilaisten yhteisten tekijöiden, kuten kohtaustyyppin, alkamisiän ja ennusteen, perusteella. Niiden aiheuttaja tai ennustekaan ei silti aina ole sama (ILAE 1989, Larsen ja Iivanainen 1994, Kjeldsen ym. 2003, Rainesalo 2004). Tässä tutkielmassa ei juurikaan käsitellä eri syndroomia, koska käsitellyt tutkimukset eivät ole lähestyneet aihetta niistä käsin eivätkä ne ole oleellisia koirien epilepsian tämänhetkisessä tarkastelussa.

### 2.1.1 Idiopaattinen epilepsia

Idiopaattisen eli sisä- tai itsesyntyisen epilepsian taustalla olevaa syytä ei löydetä kliinisin tai laboratoriotutkimuksin (Larsen ja Iivanainen 1994, Berendt 2002, Noebels 2003). Idiopaattista epilepsiaa luonnehtivat tietty alkamisikä, kliiniset ja aivosähkökäyrässä ilmenevät tunnusmerkit sekä mahdollinen geneettinen alkuperä (ILAE 1989, Larsen ja Iivanainen 1994, Berendt 2002). Ihmisillä esiintyvistä epilepsioista on suurinta osaa pidetty pitkään idiopaattisina (Larsen ja Iivanainen 1994), mutta nykyiset aivojen kuvantamismenetelmät ja muiden tutkimustapojen tarkentuminen ovat vähentäneet idiopaattisten syiden osuutta alle puoleen. Niiden osuudeksi on eri lähteissä ilmoitettu 23 - 59 % (Berendt ja Gram 1999, Serratos 1999, Kjeldsen ym. 2003). Sama kehityssuunta on mahdollista myös koirilla (Berendt ja Gram 1999). Jaggyn ja Bernardinin (1998) tutkimuksessa oli 2 224:n neurologisista ongelmista kärsivän koiran joukosta 10 %:lla ollut oireina vain kohtauksia. Idiopaattisen epilepsian diagnoosin sai 125 yksilöä eli 53 % kohtauksia saaneista. Symptomaattiseksi epilepsia määriteltiin 47 %:lla. Pienemmästä, 50 koiran aineistosta tehty tutkimus taas näytti idiopaattisen epilepsian osuudeksi 44 % ja symptomaattisen epilepsian osuudeksi 46 %. Reaktiivinen epilepsia (esimerkiksi aineenvaihdunnan häiriöistä tai tilapäisistä myrkytyksistä johtuvat kohtaukset) määriteltiin sairauden syyksi 10 %:lla (Podell ym. 1995).

Idiopaattinen epilepsia on perinteisesti totuttu yhdistämään vain suoraan yleistyviin kohtauksiin (Barker 1973, Schwartz-Porsche 1994, LeCouteur 1995, Podell 1996, Lorenz ja Kornegay 2004). Sekä ihmisillä että koirilla on kuitenkin todettu idiopaattisten epilepsioiden yhteydessä myös paikallisalkuisia kohtauksia, jotka syntyvät jossakin tietyssä kohdassa aivoja (LeCouteur ja Child 1989, Larsen ja Iivanainen 1994, Jaggy ja Bernardini 1998, Berendt 2002, Kjeldsen ym. 2003). Koirien epilepsiaa tutkineiden keskuudessa on kuitenkin esiintynyt aivan viime aikoihin saakka ristiriitaisuutta paikallisalkuisten kohtausten hyväksymisessä idiopaattisiksi. Kohtaukset on saatettu luokitella idiopaattisen sijasta kryptogeenisiksi, vaikka kliinisten tutkimusten tulokset ovat puoltaneet idiopaattista alkuperää. Tällaisella luokittelulla ovat myös eri epilepsiatyyppien lukumääräiset suhteet muotoutuneet kovin erilaisiksi. Esimerkiksi Berendt ja Gram (1999) luokittelivat tutkimuksessaan epilepsioista idiopaattisiksi 25 %,

symptomaattisiksi 16 % ja kryptogeenisiksi 45 %. Epilepsiatyyppi jäi määrittelemättä 14 %:lla. Todellisuudessa useat tutkimuksen kryptogeenisiksi luokitelluista epilepsioista olivat todennäköisesti idiopaattisia.

### **2.1.2 Idiopaattisen epilepsian syyt ja kohtauksille altistavat tekijät**

Idiopaattisten kohtausten arvellaan yleensä johtuvan aivojen hermovälityksessä esiintyvistä toiminnallisista häiriöistä (Schwartz-Porsche 1994, Rainesalo 2004). Niihin ei liity alun perin rakenteellisia vaurioita aivoissa, mutta sellaisia saattaa syntyä kohtausten seurauksena. Tällaiset vauriot saattavat johtaa sekundaarisiin epileptisiin pesäkkeisiin, jotka voivat vaikeuttaa hoidon onnistumista (Koestner 1989, McNamara 1992, Larsen ja Iivanainen 1994, Podell 1996, Hasegawa ym. 2002, Morita ym. 2002).

Ihmisten idiopaattisten epilepsioiden taustalta löytyneet mutaatiot ovat useimmiten sijainneet geeneissä, jotka vastaavat hermosolujen ionikanavien toiminnasta, sähköimpulsseja välittävistä molekyyleistä (neurotransmittereista) sekä välittäjäaineita vastaan ottavista reseptoreista (neuroreseptoreista) (McNamara 1992, Gardiner 1999, Noebels 2003, Gourfinkel-An ym. 2004). Tunnistettuja geenejä on kuitenkin löytynyt useista toiminnallisista ryhmistä, vähintään 14 erilaisesta. Kaikki ryhmät eivät liity suoraan hermosolujen kiihtyvyyttä sääteleviin tekijöihin, vaan niihin kuuluvat myös esimerkiksi geeniekspression säätely, solukasvu ja solukuolema (Noebels 2003). Mutaatiot epilepsian taustalta löytyneissä geeneissä voivat tuottaa ionikanavien epänormaalin toiminnan lisäksi epänormaalia aivojen kehittymistä, etenevää hermojen rappeutumista tai häiriintynyttä aivojen energia-aineenvaihduntaa (Gardiner 1999). Vaikka yksittäiset geenilöydökset koskevat vain pientä osaa sairastuneista (Noebels 2003, Gourfinkel-An ym. 2004), on hyvin todennäköistä, että samat geenit liittyvät myös moniin muihin epilepsian muotoihin (Gourfinkel-An ym. 2004).

Lievissä epilepsioissa kohtauksista on mahdollista päästä eroon vain välttämällä altistavia tekijöitä. Idiopaattisten kohtausten ilmoitetaan alkavan koirilla usein kesken lepäämisen tai nukkumisen, mutta ne voivat puhjeta myös koiran ollessa aktiivinen (Croft 1965, Schwartz-Porsche 1994, LeCouteur 1995, Teikari 1996, Jaggy ja Bernardini 1998, Morita



ym. 2002). Joissain tutkimuksissa kohtausten laukeaminen on liittynyt selvästi erilaisiin henkisiin tai fyysisiin stressitilanteisiin, kuten nukutukseen, rokotuksiin, tappeluihin tai suuriin muutoksiin elinympäristössä (Croft 1965, Martinek ja Dahme 1977, Schwartz-Porsche 1994, Heynold ym. 1997). Nartuilla myös kiima-aika, valeraskaus ja penikointi voivat saada kohtausten tai kohtausten sarjan puhkeamaan (Croft 1965, LeCouteur 1995, Berendt 2002, Skarp 2003). Epilepsiaa sairastavista ihmisistä 5 - 6 %:lla on heijaste-epilepsia, jossa kohtaukset voi laukaista jokin tietty ulkoinen ärsyke, kuten vilkkuva valo tai korkea ääni. Tämä ilmiö on havaittu myös koirilla (ILAE 1989, Larsen ja Iivanainen 1994, Berendt 2002).

### **2.1.3 Symptomaattinen ja kryptogeeninen epilepsia**

Symptomaattisen epilepsian taustalla on tutkimuksin varmistettu aivotoiminnan häiriö, joka johtuu jonkinlaisesta aivojen vaurioitumisesta. Kryptogeenisen epilepsian taas arvellaan johtuvan jostain symptomaattisesta syystä, mutta aiheuttajaa ei ole kyetty selvittämään. Niin ihmisellä kuin koirallakin on symptomaattisen epilepsian aiheuttajaksi paljastunut esimerkiksi aivojen rakenteen, kehityksen tai aineenvaihdunnan häiriöitä, kasvaimia ja tulehduksia, vammoja ja verenkiertohäiriöitä. Monet kallonsisäiset häiriöt johtavat eteneviin neurologisiin sairauksiin, jotka saattavat aiheuttaa muitakin oireita kuin kohtauksia. Aivovammojen aiheuttamat kohtaukset voivat myös ilmetä vasta kauan vaurioitumisen jälkeen, mikäli vioittunut kohta on jäänyt toimimattomaksi, mutta kohtausalttiiksi (Croft 1965, Larsen ja Iivanainen 1994, Schwartz-Porsche 1994, LeCouteur 1995). Koirilla symptomaattisen epilepsian tyypillisiä syitä ovat esimerkiksi aivokasvain etenkin vanhoilla yksilöillä, aivoaineen tulehdus eli enkefaliitti, nuorilla yksilöillä penikkatauti ja synnynnäisistä epämuodostumista erityisesti vesipää (Croft 1965, Holliday ym. 1970, Koestner 1989, Lorenz ja Kornegay 2004).

Epilepsian ilmenemistapa tai kohtausten oireet eivät yleensä paljasta epilepsian tyyppiä tai sen alkuperää (LeCouteur ja Child 1989, Berendt 2002). Symptomaattinen epilepsia on kuitenkin tyypillisemmin paikallisalkuinen kuin suoraan yleistynyt (Holliday 1980, Podell ym. 1995, Berendt ja Gram 1999). Etenkin kallon ulkopuolisista, koko aivojen toimintaan vaikuttavista syistä, kuten aineenvaihduntasairauksista, loisista tai

myrkytyksistä johtuvat kohtaukset voivat olla myös suoraan yleistyneitä (Croft 1965, Barker 1973, Schwartz-Porsche 1994). Epilepsia määritellään johtuvaksi kallonsisäisistä kohtauksia aiheuttavista syistä. Kallonulkoisten, koko elimistöön vaikuttavien tekijöiden aiheuttamista epileptisistä kohtauksista käytetään tämän vuoksi toisinaan nimitystä reaktiivinen epilepsia, millä ne erotetaan symptomaattisten epilepsioiden joukosta (Podell 1996). Unella tai levolla ei ole symptomaattisessa epilepsiassa samanlaista yhteyttä kohtausten syntyyn kuin idiopaattisessa muodossa (Schwartz-Porsche 1994), mutta perintötekijät voivat vaikuttaa myös sekä symptomaattisten että kryptogeenisten epilepsioiden syntyyn (Larsen ja Iivanainen 1994, Berendt ja Gram 1999).

### **3. Epilepsiakohtausten luokittelu ja vaiheet**

Ihmisten ja koirien kohtausten luokittelu eroaa erityisesti tarkkuuden osalta. Ihmisten epilepsian luokitus perustuu ILAE:n suositukseen, jolla pyritään kansainvälisesti yhtenäiseen käytäntöön. Luokitus pohjautuu häiriön sijaintiin aivoissa, tajunnan häiriön määrään, EEG-muutoksiin ja hoitotapaan sekä hoidon ennusteeseen (taulukko 1) (ILAE 1981, Larsen ja Iivanainen 1994, Berendt 2002). Koirien kohtausten luokitteluun ei ole itsenäisiä kriteereitä, vaan ne jaotellaan yleensä oireiden perusteella karkeasti ihmisille kehitellyn luokituksen mukaisesti. Usein kyetään erottamaan toisistaan yksinkertaiset ja kompleksit paikallisalkuiset kohtaukset sekä yleistyneiden kohtausten eri tyypit (Schwartz-Porsche 1994, Berendt ja Gram 1999, Berendt 2002). Kohtausten luokittelu on tärkeä perusta kaikelle epilepsian tutkimukselle, sillä nykyinen tietämys epilepsian periytyvyydestä, ennusteesta ja hoidosta ihmisillä on saavutettu osin nimenomaan sen ansiosta, että erilaiset kohtaukset on kyetty erottelemaan toisistaan (ILAE 1981). Luokittelulla voi olla merkitystä myös eläimen hoidon kannalta (Lane ja Bunch 1990).

Taulukko 1. Kansainvälinen luokitus ihmisten epileptisille kohtauksille

<b>I Paikallisalkuiset kohtaukset</b>	A. Yksinkertaiset paikallisalkuiset kohtaukset	1. Motorisin oirein	a. Paikallinen motorinen (liikuntaelimen oire) b. Paikallinen motorinen, siirtyvä c. Versiivinen (kääntävä) d. Posturaalinen (asentoon liittyvä) e. Fonatroninen (ääneen liittyvä)
		2. Aistioirein	a. Somatosensorinen (tunto-oire) b. Visuaalinen (näköoire) c. Auditorinen (kuulo-oire) d. Olfaktorinen (hajuoire) e. Gustatorinen (makuoire) f. Vertigo (huimaus)
		3. Autonomisin oirein	
		4. Psykkisin oirein	a. Dysfasinen (puheen tuotto) b. Dysmnestinen (muisti) c. Kognitiivinen (ymmärrys) d. Affektiivinen (tunne) e. Illuusio (harhat) f. Monimutkainen hallusinaatio
	B. Kompleksit paikallisalkuiset kohtaukset	1. Yksinkertainen paikallisalkuinen kohtaus, jossa kehittyä tajunnan häiriö	a. Oireet kuten kohdissa A. 1-4 b. Automatismein
		2. Tajunnan häiriöllä alkava kohtaus	a. Ei muita oireita b. Automatismein
	C. Sekundaarisesti yleistyvät paikallisalkuiset kohtaukset	1. Yksinkertainen paikallisalkuinen kohtaus → yleistynyt kohtaus	
		2. Kompleksi paikallisalkuinen kohtaus → yleistynyt kohtaus	
		3. Yksinkertainen paikallisalkuinen kohtaus → kompleksi paikallisalkuinen kohtaus → yleistynyt kohtaus	

Taulukko 1. jatkuu

<b>II Suoraan yleistyneet kohtaukset</b>	A. Poissaolokohtaukset	1. Tyypilliset kohtaukset	a. pelkkä tajunnan häiriö
			b. lisäksi lieviä kloonisia oireita
	2. Epätyypilliset kohtaukset	c. lisäksi atonisia oireita	
		d. lisäksi toonisia oireita	
		e. lisäksi automatismeja	
		f. lisäksi autonomisia oireita	
	B. Myoklooniset kohtaukset		
C. Klooniset kohtaukset			
D. Tooniset kohtaukset			
E. Toonis-klooniset kohtaukset			
F. Atoniset kohtaukset			
<b>III Luokittelemattomat kohtaukset</b>	Kohtaukset, joita ei voida luokitella puuttuvien tietojen vuoksi tai jotka eivät sovi muihin kategorioihin, esimerkiksi monet vastasyntyneiden kohtaukset.		

### 3.1 Kohtausta edeltävä vaihe ja kohtausten jälkeinen tila

Sekä paikallisalkuisia että suoraan yleistyneitä kohtauksia voi edeltää pitkäaikainen, muutamista tunteista jopa joihinkin päiviin kestävä prodromi eli esioire. Koiralla voi tällöin esiintyä esimerkiksi poikkeavaa käytöstä, rauhattomuutta, kuolaamista tai oksentelua, joihin ei liity aivotoiminnan häiriötä (Schwartz-Porsche 1994, LeCouteur 1995, Heynold 1997, Berendt ja Gram 1999). Berendtin ja Gramin (1999) tutkimuksessa 11 % ja sekä Heynoldin ym. (1997) että Kathmannin ym. (1999) tutkimuksissa noin puolet koirista osoitti merkkejä prodromista ennen kohtausta. Auralla tarkoitetaan paikallisalkuisen kohtausten alkuun liittyvää lyhyttä ennakkotuntemusta, esimerkiksi sensorista oireita (kuten paha haju) tai psyykkistä oireita (kuten ahdistus), joka on viimeinen potilaan muistama vaihe ennen mahdollista tajunnan häiriötä (Larsen ja Iivanainen 1994). Aura ei kuitenkaan ole kohtausta edeltävä vaihe, vaan se on itsenäisesti esiintyvänä luokiteltu yksinkertaiseksi, aistioirein ilmeneväksi paikallisalkuiseksi kohtaukseksi (Barker 1973, ILAE 1981, Berendt ja Gram 1999, Berendt 2002). Aura toimii paikallisalkuisen kohtausten aloittavana vaiheena ja edeltää muita ulkoisesti havaittavia oireita (Schwartz-Porsche 1994, Berendt ja Gram 1999). Koirilla aura ilmenee usein esimerkiksi levottomuutena, omistajan luokse hakeutumisena, pelkona, kuolaamisena, tuijottavana katseena tai oksentamisena (Schwartz-Porsche 1994, Jaggy ja Bernardini 1998, Lorenz ja Kornegay 2004). Koirilla on havaittu prodromin aikana kohtaukseen viittaavia EEG-muutoksia, joiden perusteella on myös esitetty oletamus, että prodromi saattaa esioireen sijasta olla todellisuudessa pitkittynyt aura tai paikallisalkuinen kouristukseton kohtaus (Berendt 2002).

Termiä ”aura” käytetään eläinlääketieteellisissä tutkimuksissa varsin kirjavasti; se saatetaan sekoittaa prodromivaiheeseen eikä sitä aina ymmärretä käsitellä kohtauksen alkuna tai yksin esiintyessään itsenäisenä kohtauksena (esimerkiksi Podell 1996, Jaggy ym. 1998, Lorenz ja Kornegay 2004). Usein syntyy myös luokitteluvirheitä, jos aura mielletään kohtausta edeltäväksi ilmiöksi ja kohtaus luokitellaan suoraan yleistyneeksi, vaikka se todellisuudessa on paikallisalkuinen, tosin sekundaarisesti yleistynyt (Berendt ja Gram 1999). Koirien epilepsian yhteydessä olisikin aiheellista harkita termin käyttöä

ilmiön subjektiivisuuden vuoksi ja siksi, että eläimet eivät voi sanallisesti ilmaista aistinvaraisia tuntemuksiaan. Vähintään tulisi kuitenkin ymmärtää auran tarkoittavan nimenomaan yksinkertaista paikallisalkuista kohtausta (LeCouteur 1995, Berendt 2002).

Muutamasta sekunnista joihinkin minuutteihin kestävän kohtausten jälkeinen sekavuus ja poikkeava käyttäytyminen ovat yksilöllisiä ja saattavat kestää useita tunteja. Koirat voivat kohtausten jälkeen olla hyvin väsyneitä, nukahtaa, jäädä makaamaan tai vaikuttaa sekavilta ja levottomilta (Holliday ym. 1970, Holliday 1980, LeCouteur ja Child 1989, Schwartz-Porsche 1994, LeCouteur 1995, Heynold ym. 1997, Jaggy ja Bernardini 1998, Berendt ja Gram 1999, Lorenz ja Kornegay 2004). Hetkellisesti voi kohtausten jälkeinen tila saada koiran myös erittäin nälkäiseksi ja janoiseksi tai vaikuttamaan kuuroilta tai sokeilta (Holliday ym. 1970, Schwartz-Porsche 1994, Podell 1996, Heynold ym. 1997, Jaggy ja Bernardini 1998, Lorenz ja Kornegay 2004). Oireet voivat johtua Toddin halvauksena tunnetusta väliaikaisesta tilasta, joka saattaa syntyä hermoston uupumisen tai estävien toimintojen lisääntyneen aktiivisuuden vuoksi. Toimintahäiriöt ilmenevät yleensä siinä kohdissa keho, jossa oireetkin ovat ilmenneet (ILAE 1981, Larsen ja Iivanainen 1994, Podell 1996). Muiden kuin epileptisten kohtausten yhteydessä ei juuri koskaan esiinny kohtausten jälkeisiä oireita (Podell 1996). Tavallista pidempien tai voimakkaampien kohtausten jälkeisten oireiden on arveltu voivan olla merkki pitkittyneestä kouristuksettomasta kohtauksesta (Berendt 2002). Auran tai kohtausten jälkeisten oireiden esiintymisellä ei ole todettu olevan yhteyttä kohtausten vakavuuteen tai syyhyn (Lorenz ja Kornegay 2004).

### **3.2 Yleistyneet kohtaukset**

Suoraan yleistyneet kohtaukset alkavat äkkinäisesti ilman ennakko-oireita ja yhtä aikaa kummassakin aivopuoliskossa. Mikäli potilaan tajunta häiriintyy, se tapahtuu heti kohtauksen alussa (Barker 1973, ILAE 1981, Schwartz-Porsche 1994, Berendt 2002). Oireet ovat pääasiassa koko kehon osalta symmetrisiä ja synkronoituja (Holliday 1980, ILAE 1981, LeCouteur ja Child 1989). Yleistyneet eli generalisoituneet kohtaukset liittyvät ihmisillä yleensä lapsuusiällä alkaneisiin epilepsioihin, tavallisimmat kohtaukstyypit ovat poissaolokohtaus sekä toonis-klooninen kohtaus.

Poissaolokohtauksissa hallitseva oire on tajunnanhäiriö ja muissa kohtaustyypeissä erilaiset motoriset oireet (Larsen ja Iivanainen 1994). Koirilla yleistyneistä kohtaustyypeistä tavallisin on toonis-klooninen kohtaus, mutta myös toonis-kloonisia kohtauksia, joissa koiran tajunta säilyy, sekä toonisia, myokloonisia ja atonisia kohtauksia tavataan (LeCouteur 1995, Podell 1996, Heynold ym. 1997, Jaggy ja Bernardini 1998, Berendt 2002). Koirilla esiintyy myös poissaolokohtauksia, mutta niistä ei ole tutkimuksissa tehty kunnollisia havaintoja (Holliday ym. 1970, Barker 1973, LeCouteur ja Child 1989, Schwartz-Porsche 1994, LeCouteur 1995, Bergholm ja Laine 1996, Podell 1996, Berendt 2002). Kohtausten huomaamattomuus lienee ainakin yksi syy havaintojen puuttumiselle (Lorenz ja Kornegay 2004).

Poissaolokohtaus (aiemmin myös *petit mal*) on yhtäkkinen toiminnan lakkaaminen. Sille on tyypillistä lyhytaikainen tuijotus ja reagoimattomuus ulkoisiin ärsykkeisiin, mihin voi liittyä myös lievää lihasjännityksen katoamista, kasvilihasten nykimistä tai muita oireita (Holliday 1980, ILAE 1981, Larsen ja Iivanainen 1994, Schwartz-Porsche 1994). Epätyypilliset poissaolokohtaukset jatkuvat yli 20 sekuntia, eli ne ovat tavallista pidempiä ja kehittyvät herkemmin yhtäjaksoiseksi pitkittyneeksi kohtaukseksi eli status epilepticukseksi. EEG-poikkeavuudet eroavat tyypillisten poissaolokohtausten aiheuttamista muutoksista (Larsen ja Iivanainen 1994).

Myokloniat ovat äkillisiä, lyhyitä lihasnykäyksiä joko yhdessä tai useammassa lihaksessa. Myoklonioita esiintyy monissa muissakin sairaustiloissa kuin epilepsiassa sekä esimerkiksi normaalina nukahtamiseen liittyvänä ilmiönä (ILAE 1981, Larsen ja Iivanainen 1994, Schwartz-Porsche 1994). Mahdollinen tajunnan menetys on niin lyhytaikainen, ettei sitä yleensä havaita (Holliday 1980). Myokloniat ovat pääasiallinen oire noin 4 %:lla ihmispotilaista (Larsen ja Iivanainen 1994).

Klooniset kohtaukset muodostuvat rytmikkästä lihasten nykimisestä tavallisimmin raajoissa ja kasvoissa. Kohtauksen jälkeinen sekavuus on yleensä lyhytaikaista (ILAE 1981, Larsen ja Iivanainen 1994). Koirilla kloonisen kohtauksen erottaminen

kompleksista paikallisalkuisesta kohtauksesta voi olla vaikeaa ilman EEG-tutkimusta (Schwartz-Porsche 1994).

Toonisiin kohtauksiin kuuluu äkillinen kiristynvä lihasjännitys ja jäykistyminen jossakin lihasryhmässä tai koko kehossa. Siihen liittyy usein myös muun muassa silmien, pään tai vartalon kääntymistä sekä raajojen ojentumista. Kohtaus voi kestää muutamasta minuutista useampaan tuntiin (ILAE 1981, Larsen ja Iivanainen 1994, Schwartz-Porsche 1994).

Toonis-klooninen kohtaus (aiemmin myös *grand mal*) lienee tunnetuin epilepsiakohtausten tyypeistä. Se on pääasiallinen kohtaustyyppi noin 10 %:lla ihmispotilaista (Larsen ja Iivanainen 1994). Kohtauksen alkaessa potilas jäykistyy yleensä ilman ennakko-oireita, menettää tajuntansa ja kaatuu. Toonisessa vaiheessa voi esiintyä voimakkaita leukojen liikkeitä, kuolan valumista sekä virtsan ja ulosteiden karkaamista. Yleensä muutaman sekunnin kuluttua alkaa klooninen vaihe, jossa koko vartalo nykii muutamia kertoja ennen rentoutumista (Croft 1965, Holliday 1980, ILAE 1981, Larsen ja Iivanainen 1994, Schwartz-Porsche 1994, Heynold ym. 1997). Koirilla esiintyy usein kloonisen vaiheen lopussa kävely- tai juoksuliikkeitä, jotka saattavat liittyä tajunnan palaamiseen (Holliday ym. 1970, Holliday 1980, Schwartz-Porsche 1994, Heynold ym. 1997).

Atonisessa kohtauksessa lihasjännitys katoaa eriasteisesti. Tuloksena voi olla esimerkiksi vain pään notkahtaminen tai potilaan yhtäkkinen kaatuminen maahan. Mahdollisesti esiintynvä tajunnan häiriö on erittäin lyhytaikainen (ILAE 1981, Larsen ja Iivanainen 1994).

### **3.3 Paikallisalkuiset kohtaukset**

Paikallisalkuiset kohtaukset, joita kutsutaan myös osittaisiksi, partiaalisiksi tai fokaalisiksi kohtauksiksi, alkavat paikallisesti jostain tietystä kohdasta aivoja. Kohtauksen syntymisalue määrää, missä kohdin kehoa ja millaisina oireet esiintyvät (Holliday 1980, ILAE 1989, Larsen ja Iivanainen 1994, LeCouteur 1995, Berendt 2002).



Ihmisillä kohtauksen määrittely paikallisalkuiseksi perustuu kliiniseen tutkimukseen ja EEG-tutkimukseen (Larsen ja Iivanainen 1994). Potilas pysyy tajuissaan yksinkertaisen paikallisalkuisen kohtauksen aikana, kun taas monimuotoisessa eli kompleksissa kohtauksessa tajunta häiriintyy. Käytännössä tärkein kriteeri kohtausten erottamiseksi on, muistaako potilas kohtauksen aikaisia tapahtumia vai ei (ILAE 1981, Larsen ja Iivanainen 1994). Kompleksiin paikallisalkuiseen kohtaukseen liittyy yleensä myös kohtauksen jälkeistä sekavuutta. Yksinkertaiset paikallisalkuiset kohtaukset ovat vallitsevia noin 10 %:lla ihmispotilaista, kompleksit noin 40 %:lla (McNamara 1992, Larsen ja Iivanainen 1994). Myös koirilla esiintyy sekä yksinkertaisia että komplekseja paikallisalkuisia kohtauksia (Colter 1989, Jaggy ja Bernardini 1998, Podell 1996, Berendt ja Gram 1999). Tajunnan häiriön havaitseminen ja erityisesti tietoisuuden tason määrittely voi kuitenkin olla vaikeaa, eikä yksinkertaisten ja kompleksien kohtausten erottaminen koiralla pelkkiin kliinisiin oireisiin tukeutuen aina onnistu (Colter 1989, Berendt ja Gram 1999, Berendt 2002).

Paikallisalkuisen kohtauksen oireet voivat olla motorisia, aistinvaraisia, autonomiseen hermostoon liittyviä tai käytöksessä ilmeneviä (Holliday 1980, Larsen ja Iivanainen 1994, Berendt 2002). Yksinkertaisissa kohtauksissa koirilla yleensä vallitsevat epäsymmetriset motoriset tai sensoriset oireet, esimerkiksi yksittäisten lihasryhmien nykiminen tai pään kääntyminen. Lisäksi voi esiintyä esimerkiksi tärinää, levottomuutta, tuijottavaa katsetta tai suuntavaiston katoamista. Kompleksin kohtauksen aikana koirat voivat vaikuttaa levottomilta tai hämmentyneiltä. Käytöshäiriöt ja automatismit kohtauksen aikana ovat tavallisia, pupillit voivat olla laajentuneet ja kasvolihakset nykiä. Koira saattaa tavoitella näkymättömiä asioita, haukkua järjettömästi, jahdata häntäänsä ja olla peloissaan tai aggressiivinen (Holliday ym. 1970, Holliday 1980, Colter 1989, LeCouteur 1995, Podell 1996, Heynold ym. 1997, Berendt ja Gram 1999). Autonomiset oireet voivat käsittää esimerkiksi oksentamisen tai pidätyskyvyttömyyden (ILAE 1981).

### **3.3.1 Sekundaarinen yleistyminen**

Molemmat paikallisalkuisten kohtausten tyypit voivat yleistyä sekundaarisesti. Sekundaarisesti yleistyvät kohtaukset alkavat paikallisesti, mutta leviävät sen jälkeen

muualle aivoihin, jolloin kohtaaminen muuttuu yleistyneeksi. Tavallisimmin sekundaarisesti yleistyvistä kohtauksista kehittyy toonis-kloonisia kohtauksia (Holliday 1980, Larsen ja Iivanainen 1994, Berendt ja Gram 1999). Yksinkertaiset paikallisalkuiset kohtaukset voivat kehittyä myös komplekseiksi kohtauksiksi, jolloin käytöshäiriöiden ilmeneminen ja osuus kohtauksissa korostuu (Berendt ja Gram 1999). Berendtin ja Gramin (1999) tutkimuksessa sellaiset koirat, joiden kompleksit paikallisalkuiset kohtaukset eivät yleistyneet sekundaarisesti, saivat kohtauksia tavallista useammin ja olivat alttiimpia sarjana esiintyvälle kohtauksille.

Sekundaarisesti yleistyneet paikallisalkuiset kohtaukset ovat yleisin kohtaustyyppi koirien epilepsiassa (Holliday ym. 1970, Holliday 1980, Berendt 2002). Kohtauksen yleistyminen voi kuitenkin olla niin nopea tapahtuma, ettei paikallista kohtauksen alkua voida varmistaa ilman EEG-käyrää (Holliday ym. 1970, Barker 1973, Colter 1989, Jaggy ja Bernardini 1998). Luokittelua voidaan helpottaa myös kuvaamalla kohtaukset videolle (ILAE 1981). Videokuvausta ja EEG:n rekisteröintiä on käytetty apuna esimerkiksi niissä koiratutkimuksissa, joissa on havaittu paikallisalkuisten, sekundaarisesti yleistyneiden kohtauksien esiintyvän myös idiopaattisen epilepsian yhteydessä (Heynold ym. 1997, Jaggy ja Bernardini 1998, Berendt ja Gram 1999). Tulosten tulkinta tosin vaihtelee; esimerkiksi Jaggy ja Bernardini (1998) totesivat tutkimuksessaan koirien saavan tyypillisesti yleistyneitä kohtauksia, vaikka oireet viittasivat selvästi paikalliseen kohtauksen alkun. Tutkimuksessa ei siis selvästi eritelty sekundaarisesti yleistyviä kohtauksia suoraan yleistyneistä.

Barker (1973) epäili, että idiopaattisen epilepsian yhteydessä usein kuvailtu prodromivaihe viittaisi paikallisalkuiseen epilepsiaan. Esimerkkinä hän käytti vaillinaista epilepsialääkitystä, mikä sai monet suoraan yleistyneiltä vaikuttaneet kohtaukset vastaamaan ennemmin sekundaarisesti yleistyneitä paikallisalkuisia kohtauksia. Barker (1973) olikin mahdollisesti jonkin verran aikaansa edellä todetessaan, että vaikka koirilla saattaa esiintyä myös suoraan yleistyneitä kohtauksia, ne ovat todennäköisesti huomattavasti harvinaisempia kuin oletetaan. Myöhemmissä tutkimuksissa on

prodromeja kuitenkin ilmennyt myös idiopaattisten suoraan yleistyneiden kohtausten yhteydessä (Berendt ja Gram 1999, Berendt ym. 2002).

Ihmisaivoissa kohtauskynnys on usein alhainen erityisesti ohimolohkon alueella ja sekundaarisesti yleistyneet toonis-klooniset kohtaukset ovat tyypillisiä etenkin ohimolohkossa sijaitseville epileptisille pesäkkeille (Barker 1973, Larsen ja Iivanainen 1994). Koirien ohimolohkoon liittyvät epilepsiat ovat kohtuullisen harvinaisia eivätkä verrattavissa tyypillisimpiin muotoihin ihmisten ohimolohkon epilepsioista (Holliday ym. 1970, Koestner 1989, Buckmaster ym. 2002).

### **3.4 Status epilepticus**

Status epilepticuksella on kaksi merkitystä. Se on sekä tila, jossa potilas saa useita epileptisiä kohtauksia peräkkäin toipumatta edellisestä ennen seuraavaa, että poikkeuksellisen kauan kestävä kohtaus. Status epilepticus voi esiintyä sekä kroonista epilepsiaa sairastavilla että ei-epileptisillä potilailla, joilla on jokin äkillinen neurologinen tai yleinen sairaus (Larsen ja Iivanainen 1994). Varsinaista määrättyä aikarajaa ei ole, mutta koska yksittäinen kohtaus harvoin kestää muutamaa minuuttia kauempaa, voi status epilepticusta alkaa epäillä jo yhtenäisen kohtauksen kestäessä yli 10 minuuttia. Aikaisemmin statukset määriteltiin vähintään puolen tunnin mittaisiksi kohtauksiksi, mikä ei ollut käytännön kannalta kovin järkevää (Berendt 2002). Status epilepticus voidaan jakaa kouristukselliseen ja kouristuksettomaan muotoon. Edellä mainittu on aina hätätilanne, joka vaatii tehokasta hoitoa, kun taas jälkimmäinen ei ole yhtä vakava (Larsen ja Iivanainen 1994, Berendt 2002). Kouristuksettoman statuksen havaitseminen koirilla vaatii EEG:n rekisteröimistä ja tajunnan häiriön varmistamisen (Berendt 2002).

Koirien status epilepticuksen yleisyyttä ei ole juurikaan tilastoitu. Moritan ym. (2002) tutkimuksen shetlanninlammaskoirilla status epilepticuksia esiintyi erityisen runsaasti; 24 sairaasta yksilöstä siihen menehtyi 17 (70.8 %). Saiton ym. (2001) tutkimuksessa 32:n idiopaattista epilepsiaa sairastavan koiran joukosta 59 %:lla esiintyi yksi tai useampia statuksia. Kohtaukset johtivat koiran menehtymiseen 32 %:lla statuksen saaneista yksilöistä. Lisäksi elinaika oli statuksen saaneilla merkittävästi lyhyempi (8.3 vuotta)

kuin niillä, joilla statusta ei esiintynyt (11.3 vuotta). Ihmispotilaista status epilepticuksen saa jossain vaiheessa sairauttaan 1.3 - 16 %. Sitä tavataan tyypillisemmin lapsilla kuin aikuisilla, ja 75 %:lla se esiintyy ennen kolmatta ikävuotta. Kohtauksista primaarisesti tai sekundaarisesti yleistynyt toonis-klooninen status on yleisin ja vaarallisin. Tällaisella kohtauksella alkaneiden epilepsioiden aiheuttajana on ihmisillä ollut aivokasvain jopa 25 %:ssa tapauksista (Larsen ja Iivanainen 1994). Myös koirilla ensimmäisen kohtauksen ollessa status epilepticus on taustalta usein löytynyt jokin symptomaattinen syy ja muutoinkin status esiintyy tyypillisemmin symptomaattisen kuin idiopaattisen epilepsian yhteydessä. Status epilepticus voi ilmetä sairauden kaikissa vaiheissa, joskin tietyt muutokset koirassa tai sen ympäristössä, esimerkiksi painonnousu tai muutos lääkkeiden annostelussa, voivat toimia statuksen laukaisevana tekijänä (Berendt 2002). Saito ym. (2001) totesivat painon olevan ainoa merkitsevä ero niiden koirien välillä, jotka saivat ja eivät saaneet status epilepticusta jossain sairautensa vaiheessa.

Kohtausten klusteri tarkoittaa saman vuorokauden sisällä sarjana toisiaan seuraavia kohtauksia, joiden välillä potilaan tajunta palautuu (LeCouteur ja Child 1989, Berendt 2002, Lorenz ja Kornegay 2004). Klusterin saaneilla koirilla on suurempi riski saada myös status epilepticus (Lorenz ja Kornegay 2004).

#### **4. Diagnosointi**

Kun ihmispotilaalla epäillään epilepsiaa, tutkitaan hänet samoja periaatteita noudattaen kuin muutkin aivoperäisiä oireita saaneet potilaat. Tutkimuksiin kuuluvat oleellisesti esitietojen kerääminen, statustutkimus, laboratoriotutkimukset sekä EEG, usein myös pään kuvantamistutkimukset. Esitietoihin kerätään potilaan ja silminnäkijöiden havainnot kohtauksista sekä esimerkiksi kohtausten ajoittuminen ja mahdollisten kohtauksille altistavien tekijöiden osallisuus. Statustutkimus käsittää potilaan yleistutkimuksen, neurologisen ja psyykkisen statuksen sekä lapsilla myös kasvukäyrien tutkimisen. Laboratoriotutkimukset käsittävät yleensä veri- ja virtsatutkimukset sekä tarvittaessa myös selkäydinneste- ja ulostetutkimukset. Epilepsia diagnosoidaan kliinisin tutkimuksin, mutta koska se on aivojen sähköisen toiminnan häiriö, se voidaan suoraan osoittaa vain EEG:n avulla. EEG:tä käytetään diagnoosin varmistamiseen, ja se on myös

tärkein epilepsian tutkimusmenetelmä ihmisillä, vaikka se voi muiden kuvantamistutkimusten tapaan antaa epileptisestä henkilöstä myös normaalin tuloksen. Kuvantamistutkimuksiin kuuluvat pään tietokonetomografia (TT) ja magneettikuvaus sekä jossain määrin myös isotooppikuvantamismenetelmät eli positroniemissiotomografia (PET) ja yksifotoniemissiotomografia (SPECT) (Larsen ja Iivanainen 1994).

Varman epilepsiadiagnoosin saaminen koiralle voi olla vaikeaa. Diagnoosin muodostukseen ei ole mitään erityistä menetelmää, vaan tutkimukset ovat pääpiirteissään samanlaiset kuin ihmispotilaille tehdyt ja ne perustuvat muiden mahdollisten syiden pois sulkemiseen. Tapaushistoria muodostaa tutkimusten perustan. Siitä tulee selvittää ympäristöolosuhteet, ravinto, rokotukset, mahdolliset ongelmat syntymässä, sukulaisten sairausstatus, aiemmat sairaudet ja tapaturmat, aiempi lääkintä, mahdollisuus myrkytykseen, ikä kohtausten alkaessa, kohtausten kulku ja tiheys sekä mahdolliset paikallisesta alusta kertovat oireet ja kohtausten väliset oireet (Croft 1965, Holliday 1980, LeCouteur ja Child 1989, Schwartz-Porsche 1994, Podell 1996, Berendt 2002). Fyysisessä tutkimuksessa tulee kiinnittää erityistä huomiota mahdollisten sydän- ja verisuoni- sekä hengitystieongelmien etsintään. Lisäksi koira tutkitaan maksa- ja munuaissairauksien varalta sekä tehdään neurologiset ja silmämöngän tutkimukset, selvitetään täydellinen verenkuvasta ja tehdään muut tarpeellisiksi katsotut laboratoriotutkimukset (Holliday 1980, LeCouteur ja Child 1989, Schwartz-Porsche 1994, Jaggy ja Bernardini 1998). Mikäli tulokset edellä mainituista testeistä ovat normaalit, on kohtausten aiheuttaja todennäköisesti kallon sisäinen. Poikkeavat tulokset taas viittaavat kallonulkoiseen kohtausten aiheuttajaan. Tällöin voidaan aloittaa havaitun aiheuttajan hoito ja mahdollinen epilepsialääkitys (Holliday 1980, LeCouteur 1995). Tulosten ollessa normaalit voidaan koiralle tehdä vielä aivo-selkäydinnesteen tutkimus, EEG:n rekisteröinti ja kuvantamistutkimuksia, kuten tietokonetomografia, magneetti- tai röntgenkuvaus (LeCouteur ja Child 1989, Schwartz-Porsche 1994, LeCouteur 1995). Ilman kuvantamistutkimuksia voi kohtausten paikallinen alkuperä jäädä oireiden tulkinnan varaan ja mahdolliset kohtauksia aiheuttavat vauriot havaitsematta (Berendt ja Gram 1999, Berendt 2002).

Poikkeavat tulokset edellä mainituista jatkotutkimuksista viittaavat usein kallonsisäiseen progressiiviseen eli etenevään kohtausten aiheuttajaan, joka ajan mittaan saattaa aiheuttaa kohtausten lisäksi muitakin oireita. Normaalit tulokset viittaavat epilepsiaan, joka on joko idiopaattista tai symptomaattista. Mikäli hoitotoimenpiteet tässä vaiheessa katsotaan tarpeellisiksi, ne käsittävät vain kohtauksia estävän lääkityksen (Holliday 1980, LeCouteur 1995).

EEG:n hyödyllisyys koirien epilepsian toteamisessa ja tutkimuksessa on jo pitkälti tunnustettua. Se ei silti aina kuulu potilaalle tehtyihin toimenpiteisiin, sillä usein kohtauksia saaneiden eläinten kohdalla päästään riittävään arviointiin myös ilman EEG:n käyttöä (Holliday 1980). EEG on sekä vahingoittamaton, suhteellisen halpa että helposti toistettava tutkimusmenetelmä (Holliday 1980, Jaggy ja Bernardini 1998). Wallacen (1975) tutkimuksessa ei yhteyttä positiivisten EEG-löydösten ja epilepsian välille löytynyt eikä EEG-havainnoille näyttänyt olevan geneettistä selitystä. Tulosta arvioitaessa on kuitenkin huomioitava, että käytettävissä oli vain kahdeksan kohtauksia saanutta koiraa. Tutkimusenteon aikaan ei myöskään vielä tiedetty, että jo pelkät EEG-muutokset voivat kertoa alentuneesta kohtauskynnyksestä (Larsen ja Iivanainen 1994, Srenk ja Jaggy 1996, Lorenz ja Kornegay 2004). Normaali EEG ei sulje pois epilepsian mahdollisuutta, koska menetelmällä kyetään rekisteröimään häiriöitä vain osasta aivojen kuorikerrosta. Elektrodeilla ei siis välttämättä päästä riittävän lähelle poikkeavasti käyttäytyviä neuroneita niiden havaitsemiseksi. Usein ei idiopaattisessa epilepsiassa potilailla myöskään esiinny lainkaan neurologisia häiriöitä kohtausten välisinä aikoina (de Lahunta 1983, Koestner 1989, Symposium on canine epilepsy 1997, Berendt 2002, Lorenz ja Kornegay 2004). Muutosten havaitsemisen todennäköisyyttä voidaan hieman parantaa rekisteröimällä EEG useammin kuin kerran (Larsen ja Iivanainen 1994), pidentämällä rekisteröintiaikaa tai käyttämällä epileptistä EEG:tä stimuloivia menetelmiä, esimerkiksi valoärsykettä (Holliday ym. 1970).

Enimmäkseen tulokset puoltavat EEG:n hyödyllisyyttä sekä epilepsian diagnosoinnissa että tutkimuksessa, mutta aiheutta saattaisi olla syytä kartoittaa tutkimuksilla vielä tarkemmin. EEG-tutkimus 150 keeshondilla paljasti 24 %:lla epileptisiä muutoksia.

Raportoiduista kohtauksista yksikään ei ollut esiintynyt koirilla, joilla oli todettu normaali EEG, eikä koirilla, joiden molempien vanhempien EEG oli normaali (Croft 1968). Hollidayn ym. (1970) tutkimuksessa poikkeamia esiintyi 70 epileptisen koiran joukosta noin 71 %:lla, mutta aineistossa oli myös symptomaattisesta epilepsiasta kärsiviä koiria. Jaggy ja Bernardini (1998) havaitsivat tutkimuksessaan epilepsialle tyypillisiä ja yhtenäisiä muutoksia jopa 86 %:lla sairaista yksilöistä. Myös viiden koiran pienellä aineistolla tehdyssä tutkimuksessa EEG-muutosten todettiin olevan yhdenmukaisia ja erittäin tärkeitä diagnosoinnin kannalta (Srenk ja Jaggy 1996). EEG voi tukea epilepsiadiagnoosia, tai sen avulla voidaan selvittää, ovatko kohtaukset jotain muuta kuin epileptistä alkuperää; siitä voidaan esimerkiksi havaita synnynnäisiä epämuodostumia sekä erilaisia aivosairauksia (Croft 1965, Holliday 1980, LeCouteur 1995, Podell 1996). EEG:tä voidaan myös käyttää paikallisalkuisten kohtausten pesäkkeiden sijainnin määrittelyyn (Barker 1973, Berendt 2002, Hasegawa ym. 2002).

## **5. Yleisyys ja esiintymiseen vaikuttavia tekijöitä**

Ihmisillä epilepsian vallitsevuus eli prevalenssi on 0.5 - 1 %, kun mukaan lasketaan sekä symptomaattiset että idiopaattiset epilepsiat. Lapsista epilepsiaa esiintyy noin prosentilla ja aikuisista noin puolella prosentilla väestöstä. Se on yksi tavallisimmista neurologisista sairauksista. Taudin ilmaantuvuus eli insidenssi on suurin lapsuudessa, pienenee nuorilla aikuisilla ja nousee jälleen vanhemmissa ikäluokissa (McNamara 1992, Larsen ja Iivanainen 1994, Rainesalo 2004). Eri maiden vallitsevuusluvut ovat varsin samanlaisia; tosin joissain Etelä-Afrikan maissa ja Etelä-Amerikassa vallitsevuus on suurempaa. Epilepsian yleisyys kaikki ikäluokat huomioiden on esimerkiksi Australiassa 0.75 %, Italiassa 0.62 % ja Espanjassa 0.93 % (Larsen ja Iivanainen 1994).

Epilepsiaa esiintyy koirilla selvästi useammin kuin muilla kotieläimillä (Barker 1973, de Lahunta 1983, Lorenz ja Kornegay 2004). Kohtauksia voi esiintyä kaikenrotuisilla koirilla sekarotuiset mukaan lukien (Schwartz-Porsche 1994). Epilepsian ja erityisesti sen periytyvän muodon esiintymiseen on kiinnitetty tutkimuksissa sekä käytännön eläinlääkärityössä huomiota yli 20 eri rodulla. Niihin kuuluvat beagle (tutkimuskäyttöön kasvatetut kannat), belgianpaimenkoira, bernhardinkoira, bokseri, bordercollie, collie,

cockerspanieli, irlanninsetteri, kettuterrieri, keeshond, kultainen noutaja, kääpiösnautseri, labradorinnoutaja, mäyräkoira, saksanpaimenkoira, shetlanninlammaskoira, siperianhusky, unkarinviszla, villakoira ja walesinspringerspanieli (Croft ja Stockman 1964, Croft 1965, Burns ja Fraser 1966, Holliday ym. 1970, Holliday 1980, de Lahunta 1983, Schwartz-Porsche 1994, Symposium on canine epilepsy 1997, Jaggy ja Bernardini 1998, Hasegawa ym. 2002, Morita ym. 2002, Patterson ym. 2003). Taudin rotukohtaisesta esiintymisestä on kuitenkin vain vähän tutkimustietoa saatavilla, joten on mahdollista ja todennäköistäkin, että epilepsiaa on monilla muilla roduilla yhtä yleistä tai yleisempää kuin edellä mainituilla roduilla.

Epilepsian esiintyvyyttä tietyssä koirapopulaatiossa on vaikea arvioida, koska sairauden ilmenemiskä vaihtelee suuresti ja populaation koko on sitä pienempi, mitä vanhemmista yksilöistä on kyse. On esitetty, että 0.5 - 5.7 % koirista saa kohtauksia joskus elämänsä aikana (Cunningham ja Farnbach 1988). Epilepsiaa on arvioitu esiintyvän keskimäärin 0.5 - 2.3 %:lla, mutta tutkimuskäyttöön kasvatetuissa populaatioissa on sairastuneiden osuus ollut tätä suurempi (Lane ja Bunch 1990, Schwartz-Porsche 1994, Jaggy ym. 1998, Berendt 2002). Vallitsevuutta täysin satunnaisesti valitussa joukossa, joka koskisi koko koirapopulaatiota, ei kuitenkaan ole tutkittu (Berendt 2002). Tanskalaisilla labradorinnoutajilla epilepsian yleisyydeksi saatiin satunnaisesti poimitussa aineistossa 3.1 %, mutta lukuun saattaa sisältyä myös symptomaattisia epilepsioita (Berendt ym. 2002). Vaihtelu rotujen välillä on suurta (taulukko 2). Useissa yksittäisiä rotuja käsittelevissä tutkimuksissa on yleisyydeksi myös saatu selvästi keskimääräiseksi arvioitua määrää suurempia lukuja. Teikarin (1996) selvityksessä kävi ilmi, että suomalaisista tervuereneista 12.3 % ja groenendaeleista 8.4 % oli saanut jonkinlaisen kohtauksen elämänsä aikana. Tajuttomuuskohtausten määrä (2.6 % ja 2.3 %) oli kuitenkin samansuuntainen muuhun koirapopulaatioon verrattuna. Famulan ym. (1997) tutkimuksessa tervuereneista jopa 16.5 %:lla oli ollut ainakin yksi ja 14.2 %:lla useampia kuin yksi kohtaus. Oberbauerin ym. (2003) myöhemmässä tutkimuksessa vastaavat luvut olivat 13.0 % ja 10.6 %. Oberbauer ym. (2003) tutkivat esiintyvyyttä myös groenendaeleilla, joista 13.1 % oli saanut ainakin yhden ja 11.0 % useampia kuin yhden



kohtauksen. Taulukossa 2. näistä luvuista on esitetty jälkimmäiset niiden paremman luotettavuuden vuoksi.

Taulukko 2. Epilepsian esiintymisprosentit eri roduissa

Rotu ja maa	Epileptisiä koiria, %	Tutkimus
Belgianpaimenkoira, 1) Suomi	1) 2.6 (463)	1) Teikari (1996)
groenendael 2) Yhdysvallat	2) 11.0 (664)	2) Oberbauer ym. (2003)
Belgianpaimenkoira, 1) Suomi	1) 2.3 (476)	1) Teikari (1996)
tervueren 2) Yhdysvallat	2) 14.2 (997)	2) Famula ym. (1997)
	3) Yhdysvallat	3) Oberbauer ym. (2003)
Bokseri Alankomaat	4.0 (2 929)	Nielen ym. (2001)
Englanninbulldoggi Ruotsi	3.8 (273)	Ferm (2002)
Keeshond Britannia	2.5 (321)	Wallace (1975)
Kultainenoutaja 1) Sveitsi	1) 4.1 (886)	1) Srenk ym. (1994)
	2) Ruotsi	2) Sjökvist (2004)
Labradorinnoutaja 1) Sveitsi	1) 6.9 (792)	1) Jaggy ym. (1998)
	2) Tanska	2) Berendt ym. (2002)
Smoolanninajokoira Ruotsi	2.3 (1 864)	Skarp (2003)
Suomenpystykorva 1) Suomi	1) 6.5 (723)	1) Bergholm ja Laine (1996)
	2) Ruotsi	2) Skarp (2003)

Toisessa sarakkeessa on suluisia koiramäärä, mistä prosentti on laskettu.

Englanninbulldogeista tehdyn ruotsalaisen tutkimuksen mukaan epilepsiaa sairasti 3.8 % koirista. Kun mukaan laskettiin myös sellaiset yksilöt, joiden epilepsia ei ollut eläinlääkärin diagnosoima, oli luku kuitenkin jo 7.3 % (Ferm 2002). Tästä on taulukossa 2 esillä jälleen luotettavampi luku, vaikka monissa tutkimuksissa on tyydytty myös pelkkään omistajan ilmoitukseen. Nielen (2001) sai esiintyvyydeksi boksereilla yhteensä 4.0 %, kun epilepsiaksi ja vaikeaksi epilepsiaksi luokitellut tapaukset lasketaan yhteen. Koiralla määriteltiin tutkimuksessa olevan epilepsia, kun sairaus oli omistajan tai eläinlääkärin diagnosoima, ja vaikea epilepsia, kun se oli saanut vakavia kohtauksia useammin kuin kerran ja eläinlääkärin tekemän diagnoosin idiopaattisesta epilepsiasta tai status epilepticuksen.

## 5.1 Iän vaikutus epilepsian esiintymiseen

Ihmisten epilepsialle on tyypillistä ikäriippuvaisuus, mikä tarkoittaa sitä, että joidenkin epilepsiasyndroomien kohtaukset puhkeavat tyypillisesti tietyssä iässä ja saattavat vastaavasti sammua itsestään aivojen kypsyessä. Suurin osa potilaista saavuttaakin kohtauksettoman tilan joko lääkkeiden avulla tai epilepsian hellittäessä itsenäisesti (Larsen ja Iivanainen 1994, Berendt 2002). Epilepsioista 75 - 90 % alkaa 20 vuoden ikään mennessä, jonka jälkeen ilmaantuvuus laskee merkittävästi, kunnes se taas nousee hieman 50 - 60 vuoden iässä. Epilepsiatyyppien jakauma on erilainen lapsilla ja aikuisilla. Idiopaattisten epilepsioiden osuus on suurempi lapsilla ja nuorilla, kun taas vanhemmilla henkilöillä sairaus johtuu useammin symptomaattisista syistä (Larsen ja Iivanainen 1994).

Idiopaattisen epilepsian kohtaukset alkavat yleensä yli puoli-, mutta alle kuusivuotiailla koirilla. Varsin usein kohtausten alku sijoittuu ensimmäisen ja kolmannen ikävuoden välille (mm. Croft 1965, Falco ym. 1974, de Lahunta 1983, LeCouteur ja Child 1989, Schwartz-Porsche 1994, Srenk ym. 1994, Hall ja Wallace 1996, Heynold ym. 1997, Jaggy ja Bernardini 1998, Kathmann ym. 1999, Morita ym. 2002, Patterson ym. 2003). Esimerkiksi Jaggyn ym. (1998) labradorinnoutaja-aineistossa kohtausten alkamisikä oli keskimäärin kaksi vuotta neljä kuukautta. Sukupuolten välillä ei ole havaittu eroa kohtausten alkamisiän suhteen (Falco ym. 1974). Hyvin varhaisessa iässä alkavat epilepsiat eivät yleensä ole idiopaattista alkuperää, vaan esimerkiksi seurausta erilaisista kehityshäiriöistä, traumaista tai tulehduksista. Vanhemmilla yksilöillä kohtausten taustalta löytyy usein aineenvaihduntahäiriöitä tai kasvaimia (Schwartz-Porsche 1994). Idiopaattinen epilepsia voi ilmentyä epätavallisen varhain, jos sairastuneen yksilön vanhemmista toisella tai molemmilla on epilepsia (Cunningham ja Farnbach 1988, Gerard ja Conarck 1991, Kathmann ym. 1999). Tämä on vielä todennäköisempää, mikäli vanhemmat ovat myös läheistä sukua keskenään (Martinek ja Dahme 1977, Gerard ja Conarck 1991). Vanhempien sairaudella ei kuitenkaan aina ole merkitystä jälkeläisten epilepsian alkamisikälle (Srenk ym. 1994). Pelkän sukusiitosasteen yhteyden kohtausten alkamisikään havaitsivat tutkimuksessaan vain Falco ym. (1974). Kohtausten alkamisikää ei tule kuitenkaan pitää liian rajoittavana tekijänä diagnoosia ajatellen, sillä varsin usein

huomattava osa koirista on saanut ensimmäisen kohtauksensa muulloin kuin tyypillisimpien ikävuosien aikana (esimerkiksi Jaggy ja Bernardini 1998).

Tutkimuksissa, joissa kohtausten alkamisen yhteyttä ikään ei ole havaittu, on kyseessä ollut vähäinen sairastuneiden yksilöiden määrä tai idiopaattista epilepsiaa ei ole erotettu muista epilepsiatyypeistä (esimerkiksi Wallace 1975). Labradorinnoutajilla on havaittu esiintyvän iän mukana vähenevää ja lopulta kokonaan katoavaa epilepsiaa, mikä on tyypillistä joillekin ihmisten ikäsidonnoisille epilepsioille (Berendt ym. 2002).

## **5.2 Sukupuolen vaikutus epilepsian esiintymiseen**

Miesten on todettu sairastuvan epilepsiaan naisia useammin (Larsen ja Iivanainen 1994, Rainesalo 2004). Myös suurimmassa osassa koiria käsittelevistä tutkimuksista on urosten havaittu sairastuvan epilepsiaan narttuja herkemmin (Biefelt ym. 1971, Falco ym. 1974, Wallace 1975, Srenk ym. 1994, Jaggy ja Bernardini 1998, Kathmann ym. 1999, Skarp 2003). Useissa tutkimuksissa sukupuolten välillä ei kuitenkaan ole ollut tilastollisesti merkitsevää eroa (Bergholm ja Laine 1996, Famula ym. 1997, Jaggy ym. 1998, Berendt ym., 2002 Patterson ym. 2003). Ainoastaan Moritan ym. (2002) tutkimuksessa yhdestä shetlanninlammaskoiraperheestä olivat nartut sairaita uroksia useammin. Wallacen (1975) tutkimuksessa olivat EEG-muutokset, päinvastoin kuin kohtaukset, nartuilla yleisempiä kuin uroksilla. Tutkimuksessa oli kuitenkin käytettävissä vain muutama kohtauksia saanut yksilö.

Sukupuolihormonit vaikuttavat GABA:n toimintaan, ja on todettu, että estrogeeni alentaa kohtauskynnystä, kun taas progesteroni estää kohtausten puhkeamista. Tarvitaan kuitenkin vielä lisää tutkimuksia, ennen kuin hormonien vaikutuksesta saadaan parempi ymmärtämys (Berendt 2002).

## **5.3 Eri kohtaustyyppien yleisyys ja jakautuminen**

Ihmispotilaiden yleisin kohtaustyyppi on paikallisalkuinen kohtaus, joka kattaa 50 - 60 % kaikista epilepsioista. Näistä 30 - 60 % syntyy ohimolohkossa (Berendt ja Gram 1999,

Kjeldsen ym. 2003, Rainesalo 2004). Alun perin koirien idiopaattisen epilepsian yhteydessä oletettiin esiintyvän vain yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia (Barker 1973). Myöhemmät tutkimukset ovat paljastaneet myös muita kohtaustyyppisiä, mutta suoraan yleistynyttä toonis-kloonista kohtausta on pidetty pitkään tavallisimpana ilmenemismuotona (LeCouteur 1995, Jaggy ja Bernardini 1998). Schwartz-Porsche (1994) esitti toonis-kloonisten kohtausten käsittävän 80 % kaikista koirilla esiintyvistä epileptisistä kohtauksista, mutta hän ei tehnyt eroa suoraan ja sekundaarisesti yleistyneiden kohtausten välillä. Uusimmissa tutkimuksissa onkin ilmennyt, että paikallisalkuiset kohtaukset ovat yleensä selvästi suoraan yleistyneitä tavallisempia (Heynold ym. 1997, Jaggy ym. 1998, Berendt ym. 2002, Patterson ym. 2003). Esimerkiksi varsin pientä 63 koiran aineistoa tarkastelevassa tutkimuksessa (Berendt ja Gram 1999) jakautuivat kohtaustyyppit siten, että kun mukana oli myös symptomaattisia epilepsioita, esiintyi paikallisalkuisia kohtauksia 65 %:lla koirista, suoraan yleistyneitä 32 %:lla ja luokittelemattomia 3 %:lla. Paikallisalkuisista kohtauksista 68 % oli yksinkertaisia, 27 % komplekseja ja 5 % luokittelemattomia. Sekundaarisesti yleistyneitä toonis-kloonisia kohtauksia esiintyi 85 %:lla paikallisalkuisia kohtauksia saaneista (Berendt ja Gram 1999). Berendt ym. (2002) saivat hyvin samankaltaisen tuloksen labradorinnoutajilla. Vizloilla taas paikallisalkuisia kohtauksia esiintyi jopa 79 %:lla (Patterson ym. 2003). Suomessa tehdyssä belgianpaimenkoirien kartoituksessa erilaisia epämääräisiä kohtauksia esiintyi enemmän kuin tyyppillisiä tajuttomuuskohtauksia (Teikari 1996). Epämääräisten kohtausten alkuperästä ei ollut aina tietoa, mutta koska oireet sisälsivät muun muassa läähätystä, raajojen pettämistä, hoipertelua ja vapinaa, on niiden joukossa saattanut hyvin olla poissaolo- tai paikallisalkuisia kohtauksia. Eläinlääkäri oli diagnosoinut epilepsian osalle epämääräisiä kohtauksia saaneista koirista (Teikari 1996).

Erityisesti suurikokoisilla roduilla, kuten bernhardinkoirilla, irlanninsettereillä ja saksanpaimenkoirilla, mutta myös villakoirilla ja cockerspanieleilla on havaittu taipumusta saada vakavia yleistyneitä kohtauksia vuorokauden tai kahden aikana esiintyvinä, jopa 20 - 30 kohtauksen rykelminä (Holliday 1980, de Lahunta 1983, Schwartz-Porsche 1994). Kääpiö- ja toyvillakoirilla kohtaukset taas ovat usein myös

yleistyneitä, mutta lieviä ja ilman tajunnan häiriytymistä. Koira voi kouristella, täristä ja hakea apua omistajalta (de Lahunta 1983). Toonisia kohtauksia havaitaan tavallisimmin villakoirilla, mäyräkoirilla ja terriereillä (Schwartz-Porsche 1994). Kohtaustyyppin ja sukupuolen, iän tai geneettisen sukulaisuuden välillä ei ole havaittu yhteyttä (Jaggy ym. 1998, Kathmann ym. 1999). Heynold (1997) ei tutkimuksessaan labradoreista löytänyt yhteyttä myöskään kohtaustyyppin, kohtaustiheyden tai kohtausten keston sekä koiran luonteen, hoitotavan, ruokinnan, vuodenaajan, kellonajan tai sään väliltä.

## **6. Perinnöllisyys, sen tutkiminen ja sukusiitoksen vaikutus**

Epilepsiat ovat heterogeeninen neurologisten häiriöiden ryhmä, jossa esiintyy useita erilaisia oireyhtymiä eli syndroomia. Ympäristöllä ja perimällä on erilainen merkitys eri syndroomien synnyssä (Kjeldsen ym. 2001, Kjeldsen 2003, Gourfinkel-An ym. 2004). Perinnöllisyyden osuutta taudin syntymisessä pidettiin aiemmin hyvin suurena, mutta myöhemmin on havaittu ympäristötekijöidenkin vaikuttavan sairauden kehittymiseen (Larsen ja Iivanainen 1994). Lopullisesti perimän merkitys ihmisten epilepsiassa alkoi selvitä vasta 1990-luvulla, kun ensimmäinen epilepsian taustalla oleva geenivirhe löydettiin vuonna 1990 (McNamara 1992). Kaksostutkimukset ovat osoittaneet, että geneettisillä tekijöillä on merkittävä osuus sekä yleistyneiden että paikallisalkuisten epilepsioiden syntyyn. Additiiviset geenivaikutukset ja ympäristövaikutukset sisältävässä mallissa geneettiset tekijät vastasivat jopa 70 - 88 %:n osuudesta sairastumisalttiudessa (Kjeldsen ym. 2001, Kjeldsen ym. 2003). Nykyisen tiedon mukaan suurin osa ihmisen idiopaattisista epilepsioista periytyy kvantitatiivisesti, eli niiden syntyyn vaikuttaa ympäristön lisäksi useampi sellainen geeni, jossa esiintyvä virhe ei yksin saa sairautta puhkeamaan (Serratosa 1999). Yhden geeniparin virheestä johtuvia epilepsioita on löydetty yhteensä kymmenkunta erilaista (McNamara 1992, Larsen ja Iivanainen 1994, Gardiner 1999, Serratosa 1999, Kjeldsen ym. 2003, Gourfinkel-An ym. 2004). Hiiriltä taas tunnetaan jo ainakin parikymmentä yhden lokuksen perusteella määräytyvää epilepsiaa (McNamara 1992).

Epilepsiaa esiintyy ihmisillä noin 150 yhden geeniparin säätelämän neurologisen sairauden yhteydessä (McNamara 1992, Treiman 1993, Larsen ja Iivanainen 1994).

Yleensä potilailla esiintyy tällöin kohtausten lisäksi myös muita hermostollisia oireita tai jonkinasteista kehitysvammaisuutta. Valtaosa epileptisiä kohtauksia aiheuttavista aineenvaihduntasairauksista periytyy resessiivisesti. Dominoivasti periytyy muun muassa tuberoosiskleroosi. X-kromosomissa periytyvään särö-X-oireyhtymään liittyy osalla potilaista myös epilepsiaa. Mitokondrioiden periytymisvirheistä johtuvia oireyhtymiä, joihin liittyy epileptisiä kohtauksia, ovat MERRF (*myoclonic epilepsy with ragged red fibers*) ja MELAS (*mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) (Larsen ja Iivanainen 1994). Myös moniin kromosomipoikkeavuuksiin liittyy usein kouristelua. Epilepsia ei kuitenkaan varsinaisesti liity mihinkään tiettyihin kromosomivikoihin (Treiman 1993, Larsen ja Iivanainen 1994).

Koirien epilepsian on kirjallisuudessa arveltu olevan perinnöllistä jo 1930-luvulta lähtien (Burns ja Fraser 1966). Periytyvyyteen viittaavat sekä sairauden yleisyys tietyissä roduissa, keskittyminen tiettyihin sukuihin että parituskokeissa saadut tulokset (Croft ja Stockman 1964, Croft 1965, Burns ja Fraser 1966, Wallace 1975, Cunningham ja Farnbach 1988, Gerard ja Conarck 1991, Schwartz-Porsche 1994, Patterson ym. 2003). Esimerkiksi eräässä epilepsiaa sairastavien koirien parituksessa astutettiin beagleuroksella kaksi beaglenarttua ja yksi huskynarttu. Tutkimus kesti vain jälkeläisten ensimmäisen elinvuoden ajan, mutta jo siihen mennessä oli yhteensä 13 jälkeläisestä viisi (38 %) sairastunut epilepsiaan. Lisäksi neljällä pennulla (30 %) havaittiin samanlaisia EEG-muutoksia kuin sairastuneilla, mutta näiden yksilöiden mahdollisista kohtauksista ei saatu varmuutta (Cunningham ja Farnbach 1988). Skarpin (2003) tutkimuksessa smoolanninajokoirista ilmeni epilepsiaa kaikilla kuudella pennulla pentueessa, jossa sekä emä että isänisä olivat sairaita. Eräässä labradorinnoutajapentueessa taas sairastui viisi pentua kahdeksasta (Gerard ja Conarck 1991). Pentuja oli alun perin kymmenen, mutta kaksi niistä kuoli nuorena epilepsiasta johtumattomista syistä eikä niiden mahdollisesta myöhemmästä sairastumisesta saatu täten tietoa. Pentueen molemmilla vanhemmilla oli epilepsia ja ne olivat läheistä sukua keskenään (Gerard ja Conarck 1991). Beaglepopulaatiota tutkineet Biefelt ym. (1971) saivat todeta kahden uroksen sairaiden jälkeläisten osuuden olevan selvästi muiden urosten vastaavaa osuutta suurempi. Vain toisen näistä uroksista oli havaittu saavan kohtauksia. Sukupuututkimukset ovat myös

paljastaneet yhteisiä kantavanhempia sairaiden yksilöiden taustalta (Falco ym. 1974, Hall ja Wallace 1996).

## **6.1 Kynnysmalli periytymismekanismina**

Usein epilepsian periytymisestä puhuttaessa viitataan niin sanottuun kynnysarvoon, mikä tarkoittaa, että perinnöllistä on ennemminkin alttius sairaudelle kuin itse sairaus (Croft 1965, Falco ym. 1974, Famula ym. 1997). Kynnysarvo-ominaisuuksilla on tyypillisesti vain kaksi vaihtoehtoa: ne joko ovat yksilön ilmiössä tai eivät ole. Joskus on tosin käytännöllisintä jakaa ilmiössä näkyvä ominaisuus muutamaan eri luokkaan. Epilepsiassa kynnysarvo tarkoittaa, että yksilö on ilmiönsä joko terve tai sairas; kohtausten lukumäärän perusteella useampaan luokkaan jakaminen ei ole osoittautunut kovin merkitykselliseksi. Sairastumiseen vaikuttavat tekijät toimivat kuitenkin kuten kvantitatiivisilla ominaisuuksilla, eli alttiuden jakauma on jatkuva, vaikka ulkoisesti ominaisuus ilmenee luokittaisesti. Yksilö sairastuu, kun alttius saavuttaa tietyn tason eli kynnyksen. Epilepsiaa sairastavan yksilön lähisukulaisilla voidaan myös ajatella olevan muuta populaatiota suurempi todennäköisyys sairastua (Larsen ja Iivanainen 1994, Famula ja Oberbauer 1998, Famula ja Oberbauer 2000, Lorenz ja Kornegay 2004). Tällaisessa tilanteessa yksilöitä ei voida jakaa genotyypiltään yksiselitteisesti terveisiin ja sairaisiin, vaan kaikki koirat ovat tietyssä määrin alttiita kohtauksille sopivissa olosuhteissa (de Lahunta 1983). Yksilökohtaisen kynnyksen uskotaan määräytyvän kvantitatiivisesti ja koostuvan hermojen kiihtyvyyttä säätelevistä tekijöistä solukalvoilla, välittäjäaineissa ja hermojen tukikudoksessa (de Lahunta 1983, Gourfinkel-An ym. 2004). Kohtauksia voi syntyä idiopaattisesti sellaisilla yksilöillä, joiden kohtauskynnys on luonnostaan matala. Joillakin yksilöillä taas jokin vähäinen ympäristötekijä, kuten kuume tai väsymys, voi laukaista kohtauksen. Yksilöillä, joiden kohtauskynnys on niin sanotusti normaali, kohtauksia esiintyy vain altistavien sairauksien tai voimakkaiden ulkopuolisten tekijöiden, kuten sähköiskujen tai tiettyjen lääkkeiden herättäminä (Croft 1965, Barker 1973, de Lahunta 1983, Lorenz ja Kornegay 2004).

## 6.2 Epilepsian perinnöllisyyden nykyiset tutkimusmenetelmät

Koirien epilepsian perinnöllisyyden tutkiminen on viime aikoihin saakka perustunut lähinnä sukutauluista tehtäviin päätelmiin eri periytymismekanismien todennäköisyyksistä. Lopullinen varmuus periytymistavasta saadaan kuitenkin vasta sairauden aiheuttavien mutaatioiden tai niihin kytkeytyneiden geenimerkkien löytyessä. Geenikartoituksen ja geenien tunnistamisen antama mahdollisuus erottaa yksittäiset epänormaalit geenit on ollut ihmistutkimuksen käytettävissä 1990-luvulta lähtien (Treiman 1993). Merkittäviä työvälineitä koirien epilepsiageenien etsinnässä tulevat todennäköisesti olemaan paikkaan perustuva kloonaminen (*positional cloning*) sekä kandidaattigeenien tunnistaminen (McNamara 1992, Treiman 1993, Symposium on canine epilepsy 1997). Paikkaan perustuvassa kloonauksessa epilepsiageeni pyritään löytämään rajaamalla sen sijainti DNA-kytkentäanalyysillä niin pienelle kromosomialueelle, että mutatoituneen geenin löytäminen tulee mahdolliseksi (Treiman 1993, Noebels 2003). Kandidaattigeenit valitaan tutkittaviksi sen perusteella, mitä kyseisten geenien toiminnasta ja sairauden mekanismista tiedetään. Kandidaateiksi valitut geenit voivat siten olla esimerkiksi jollain toisella lajilla epilepsiageeneiksi tunnistettuja geenejä, joita ryhdytään kartoittamaan tutkimuksen kohteena olevalla lajilla mutaatioiden löytämiseksi. Kandidaattigeenien tutkimisen ongelmia ovat mahdollisten geenien suuri määrä ja heikko tuntemus geenien toiminnasta tai sairauden mekanismeista.

Niillä perinnöllisillä sairauksilla, joiden taustalla olevia geenejä on kyetty löytämään, on tyypillisesti ollut korkea penetranssi, eli yksilön perimässä oleva mutaatio esiintyy aina myös ilmiänsä, sekä tarkasti oireiden perusteella rajattavissa oleva taudinmääritys ilman lievempien muotojen esiintymistä. Geneettisesti määräytyvät epilepsiat taas ovat tyypillisesti penetranssiltaan vaihtelevia ja niitä on sekä ilmiänsä että genotyypeiltään erilaisia (Treiman 1993). Perinnöllisyyden selvittämisen vaikeus riippuu oleellisesti tutkittavan epilepsian periytymismekanismista. Jo yksinkertaisesti periytyvän epilepsian molekyylogeneettisiä tutkimuksia varten tarvitaan suuria perheitä, joissa on useita sairaita yksilöitä. Autosomaalisen dominantin taudin tutkiminen vaatii kymmenen sairastunutta yksilöä, jotta tietomäärä olisi riittävä parametriseen kytkentäanalyysiin, jossa periytymismalli tunnetaan (Gourfinkel-An ym. 2004). Kytkentäanalyysin avulla etsitään



sairauteen liittyviä geenimerkkejä perustuen merkkien ja sairausgeenien taipumukseen periytyä yhdessä. Merkit auttavat kartoittamaan sairauden aiheuttavan geenin sijainnin. Parametristä kytkentäanalyysiä käytetään, kun sairauden periytymismekanismi tunnetaan ja voidaan asettaa malliin esimerkiksi penetranssin kanssa yhdeksi parametriksi eli muuttujaksi. Kvantitatiivisesti periytyvien epilepsioiden tutkiminen vaatii ei-parametriseen kytkentäanalyysin käyttöä. Tällöin periytymismekanismille ei anneta oletusmallia. Tutkimuksen kohteena ovat yleensä sairailta sukulaisilla esiintyvät samanlaiset genomialueet ja geenimerkkien periytyminen perheiden sisällä. Ei-parametriseen analyysiin tarvitaan satoja sairastuneita yksilöitä ja saman verran kontrolliyksilöitä, jotka vastaavat sairaita iän ja muiden taustatietojen puolesta (Serratosa 1999, Gourfinkel-An ym. 2004). Ei-parametriseen analyysin käyttö vaatii myös yhden geeniparin perusteella määräytyvän periytymismallin poissulkemista sekä aineistossa esiintyvän geneettisen heterogeenisyyden minimointia (Gourfinkel-An ym. 2004). Taudin geneettisellä heterogeenisyydellä tarkoitetaan sitä, että sama sairaus johtuu eri yksilöillä eri geenivirheistä.

Periytymismekanismien ja periytymisasteen määrittäminen on hyödyllistä, koska niiden avulla voidaan arvioida missä määrin jalostusta voidaan käyttää sairauden karsinnassa. Lisäksi viitteet suurivaikutteisen geenin olemassaolosta voivat avata mahdollisuuden löytää sairauteen liittyvä geenimerkki (Oberbauer ym. 2003). Molekyylogeneettisten tutkimusmenetelmien hyödyntäminen vaatii tietoa periytymismekanismista, mutta tämä tieto voi olla vaikeasti saavutettavissa. Jo yksinkertaisen resessiivisen ja polygeenisen periytymismallin tilastollinen erottaminen voi vaatia useita satoja, jopa tuhansia yksilöitä, ellei käytetä monimutkaisia segregatioanalyysijä (Patterson ym. 2003). Täten vaikka yksilömäärät saattaisivatkin riittää molekyylogeneettisten tutkimusten tarpeisiin, voi ongelmia muodostua jo niitä edeltävissä periytymismallin tutkimuksissa. Tutkimusten kannalta riittävä sairastuneiden yksilöiden määrä saattaa tosin koirilla olla joissain tapauksissa ihmisiä helpommin saavutettavissa suuremman jälkeläismäärän ja lyhyemmän sukupolvien välisen ajan vuoksi. Koiratutkimuksissa ongelmaksi voi tosin muodostua tietojen saaminen sairastuneista yksilöistä. Tällöin ei voida olla varmoja, ovatko kaikki sairastapaukset tutkijoiden tiedossa tai terveiksi luokitellut todellisuudessa

terveitä. Etenkin epilepsian kohdalla epävarmuutta luo myös diagnoosien luotettavuudessa ja tarkkuudessa mahdollisesti esiintyvä vaihtelu.

Yleensä ei voida olla varmoja, määräytyykö sairaus kaikilla tiettyyn tutkimukseen sisältyvillä yksilöillä samojen geneettisten tekijöiden perusteella. Tietyn rotuisia koiria tutkittaessa on geneettisesti ”puhtaiden” epilepsioiden löytyminen kuitenkin todennäköisempää suljettujen populaatioiden ja useissa roduissa esiintyvän perustajavaikutuksen vuoksi. Lisäksi monet rodut ovat rodun kehityksen eri vaiheissa käyneet läpi useammastakin geneettisestä pullonkaulasta, esimerkiksi matadorjalostuksen tai rodun pienen populaatiokoon vuoksi. Tämä kasvattaa entisestään vain yhden geneettisen muodon esiintymisen todennäköisyyttä. Jos rodussa esiintyvän sairauden epäillään olevan heterogeeninen ja sairastuneita yksilöitä on paljon, voidaan harkita eri sukulinjojen ottamista huomioon tutkimuksissa (Symposium on canine epilepsy 1997).

### **6.3 Ihmisten yksinkertaisesti periytyvät epilepsiat**

Yksinkertaisesti periytyvät ominaisuudet määräytyvät yhden tai vain muutaman lokuksen alleelien perusteella. Tässä tutkielmassa käytetään Gourfinkel-Anin ym. (2004) tapaa luokitella yksinkertaisesti periytyviksi sellaiset epilepsiat, jotka puhkeavat yhden suurivaikutteisen geenin aiheuttamina, mutta muiden geenien ja ympäristön vaikutus saattavat muokata sairauden ilmenemistä siten, että se näkyy joko epätäydellisenä penetranssina tai vaihtelevana ekspressiona eli sairauden erilaisena ilmenemisenä eri potilailla. Epilepsiasyndroomissa esiintyy sekä fenotyypiltään yhtenäisiä että vaihtelevia tauteja. Esimerkiksi kohtausten alkamisikä ja tiheys sekä potilaan vaste lääkehoitoon voivat vaihdella samaa tautia sairastavilla. Tällä hetkellä tunnetut yksinkertaisesti periytyvät epilepsiat johtuvat pääsääntöisesti hermosolujen ionikanavien toimintahäiriöistä, minkä vuoksi niiden voidaan ajatella kuuluvan erilaisia hermostollisia sairauksia sisältävään ionikanavasairauksien ryhmään. Taustaltaan nämä epilepsiat ovat tavallisesti heterogeenisiä ja tiettyä sairautta aiheuttavat eri geenit koodaavat tyypillisesti saman ionikanavan eri osia. Eri fenotyyppien muodostuminen riippuu mutatoituneiden ionikanavien toiminnoista (Gardiner 1999, Gourfinkel-An ym. 2004). Seuraavissa kappaleissa esitellään lyhyesti joitakin ihmisellä nykyisin tunnettuja yksinkertaisesti

periytyviä epilepsioita. Syndroomien nimissä on käytetty vapaamuotoista käännöstä englanninkielisistä termeistä niissä tapauksissa, joissa käytetystä kirjallisuudesta ei löytynyt vastaavaa vakiintunutta suomenkielistä nimeä.

### **6.3.1 Varhaisen iän yksinkertaisesti periytyvät epilepsiasyndroomat**

*Vastasyntyneen perinnöllinen hyvälaatuinen kouristelutaipumus (benign familial neonatal convulsions, BFNC)* on suhteellisen harvinainen, autosomissa dominoivasti periytyvä sairaus. Toispuoleiset tai molemminpuoliset klooniset, toonis-klooniset ja tooniset kohtaukset alkavat jo kahden tai kolmen vuorokauden ikäisellä vauvalla, mutta ne myös yleensä loppuvat itsestään ensimmäisen elinvuoden aikana. Jotkut potilaat saavat vanhempana kuumekouristuksia, mutta lapsen kehitys ei kärsi sairaudesta. Taudin aiheuttavia geenejä on ainakin kaksi, geeni KCNQ2 kromosomissa 20q13 ja KCNQ3 kromosomissa 8q24. Suurimmalla osalla tutkituista perheistä mutaatio sijaitsee geenissä KCNQ2 (McNamara 1992, Treiman 1993, Larsen ja Iivanainen 1994, Gardiner 1999, Noebels 2003, Gourfinkel-An ym. 2004).

*Perinnölliset hyvälaatuiset vastasyntyneiden kohtaukset (benign familial neonatal-infantile seizures, BFNIS)* alkavat yli kolmen päivän, mutta alle kolmen ja puolen kuukauden ikäisillä lapsilla. Kohtaukset ovat tyypiltään toonisia tai kloonisia. Sairauden taustalta on löytynyt kaksi mutaatiota geenistä SCN2A (Gourfinkel-An ym. 2004).

### **6.3.2 Yksinkertaisesti periytyvät epilepsiat yleistynein kohtauksin**

*Lapsuus- ja nuoruusiän poissaolokohtausepilepsiaa (childhood and juvenile absence epilepsy), nuoruusiän myoklonusepilepsiaa (juvenile myoclonic epilepsy) ja heräämiseen liittyviä toonis-kloonisia kohtauksia (grand mal seizures on awakening)* on perinteisesti pidetty erillisinä sairaustiloina, jotka kattavat yhdessä suurimman osan idiopaattisista epilepsioista (Serratos 1999, Gourfinkel-An 2004). Sen lisäksi, että ne esiintyvät usein samoissa perheissä, on niissä kuitenkin niin runsaasti yhteisiä ominaisuuksia, että niiden taustalla on hyvin todennäköisesti myös yhteisiä geneettisiä tekijöitä. Tämän vuoksi niitä käsitellään tässä yhtenä yleistyneiden epilepsioiden ryhmänä, jolla on vaihteleva fenotyyppi (Larsen ja Iivanainen 1994, Gourfinkel-An 2004). Perinteisesti tätä

epilepsiaryhmää on pidetty monimuotoisesti periytyvänä, eli sen on oletettu muodostuvan useiden geenien ja ympäristön yhteisvaikutuksesta (Serratosa 1999), mutta uudemmat tutkimukset viittaavat myös yksinkertaiseen periytymistapaan. Sairaus on yhdistetty 130 perheen tutkimuksessa kromosomissa 3q26 sijaitsevaan CLCN2-geeniin, josta on myöhemmin löytynyt kolme eri mutaatiota. Sairaus periytyy autosomissa dominantisti, mutta eri perheiden fenotyypit ovat olleet hyvin erilaisia. Eräässä tutkimuksessa sairauden vallitseva muoto vaihteli kolmessa perheessä siten, että se yhdessä perheessä oli nuoruusiän myoklonusepilepsia, toisessa nuoruusiän poissaoloepilepsia ja kolmannessa heräämisvaiheen toonis-klooniset kohtaukset (Gourfinkel-An ym. 2004).

*Nuoruusiän myoklonusepilepsiaa* esiintyy myös harvinaisena itsenäisenä muotona, joka ei ole yhteydessä lapsuus- tai nuoruusiän poissaolo-kohtausepilepsioihin tai heräämisvaiheessa ilmeneviin tajuttomuuskouristuskohtauksiin. Sen tausta on myös todennäköisesti geneettisesti heterogeeninen, sillä periytymismuodoksi on ehdotettu sekä autosomaalista dominanttia, autosomaalista resessiivistä että maternaalista periytymistapaa. Sairaus on kytkeytynyt kromosomeihin 6p ja 15q14. Kahdeksan sairasta yksilöä käsittäneessä perheessä tauti esiintyi fenotyypiltään hyvin yhtenäisessä muodossa, jossa kohtaukset alkoivat viiden ja 16 ikävuoden välillä ja muodostuivat pääasiassa myokloonisista sekä toonis-kloonisista kohtauksista. Poissaolo-kohtauksia esiintyi puolella potilaista. Kaikilla sairastuneilla esiintyi sama mutaatio kromosomin 5q34 GABRA1-geenissä (Treiman 1993, Gardiner 1999, Gourfinkel-An ym. 2004).

Epilepsialla on jossain määrin yhteneväisyyttä kuume-kouristuksiin, sillä tietynlaisiin kuume-kouristuksiin liittyy normaalia suurempi riski myöhemmin kehittyvään epilepsiaan ja vastaavasti epilepsiaa sairastavilla potilailla esiintyy kuume-kouristuksia muuta väestöä useammin. *Epilepsia epätavallisilla kuume-kouristuksilla (generalised epilepsy with febrile seizures plus, GEFS+)* määritellään itsenäiseksi syndroomaksi. Potilailla esiintyy toonis-kloonisten, myokloonisten, atonisten, toonisten ja poissaolo-kohtausten lisäksi paikallisalkuisia epilepsia-kohtauksia sekä epätavallisia kuume-kouristuksia, jotka eivät pääty kuudenteen ikävuoteen mennessä kuten tavallisesti ja saattavat lisäksi olla erityisen toistuvia. Epilepsia voi alkaa kuume-kouristusten yhteydessä, pitkän kouristuksettoman

kauden jälkeen tai ilman aiempia kuumeouristuksia. Taudin ilmentyminen on erittäin vaihtelevaa, myös perheiden sisällä. Sairaus periytyy autosomissa dominantisti, penetranssi on 70 - 80 %. Kohtauksia aiheuttavia mutaatioita on löytenyt kromosomin 19q13.1 geenistä SCN1B, kromosomin 2q21-q33 geneistä SCN1A ja SCN2A sekä kromosomin 5q34 geenistä GABRG2 (Gardiner 1999, Noebels 2003, Gourfinkel-An ym. 2004).

*Imeväisiän vaikea myoklooninen epilepsia (severe myoclonic epilepsy in infancy, SMEI)* muistuttaa jossain määrin kuumeouristusepilepsiaa. Molempien sairauksien taustalta löytyy mutaatio ainakin geenistä SCN1A. Mutaatiot SCN1A:ssa eivät kuitenkaan selitä kaikkia tämän syndrooman sairastapauksia, vaan taustalla on myös yhä tuntemattomia tekijöitä. Toonis-klooniset kohtaukset alkavat ensimmäisen elinvuoden aikana, myöhemmällä iällä saattaa esiintyä myös muita kohtaustyypppejä. Kohtauksiin liittyy usein kuume ja ne johtavat tyypillisesti status epilepticukseen. Potilaan psykomotorinen kehitys häiriintyy toisesta ikävuodesta lähtien (Gourfinkel-An ym. 2004).

*Unverricht-Lundborgin tauti* ja *Laforan tauti* kuuluvat progressiivisiin myoklonusepilepsioihin (Larsen ja Iivanainen 1994). Unverricht-Lundborgin tauti alkaa 6 - 15 vuoden iässä ja siihen liittyy kohtausten lisäksi ajan myötä pahenevaa tunne-elämän epätasapainoisutta, vapinaa, puhevaikeuksia ja lievää henkisen tason laskua. Sairaus periytyy resessiivisesti ja sen geeni on paikannettu kromosomin 21q (Treiman 1993, Larsen ja Iivanainen 1994). Laforan taudissa potilailla esiintyy epilepsian lisäksi nopeasti etenevä dementia ja näön huononeminen (Larsen ja Iivanainen 1994).

### **6.3.3 Yksinkertaisesti periytyvät epilepsiat paikallisalkuisin kohtauksin**

Aiemmin kaikki otsalohkon epilepsiat otaksuttiin symptomaattisiksi, mutta niistä esiintyy myös perinnöllisiä muotoja. *Yöllinen otsalohkon epilepsia (autosomal-dominant nocturnal frontal lobe epilepsy, ADNFLE)* periytyy autosomissa dominantisti. Penetranssi on noin 70 %. Sairauden aiheuttavia mutaatioita on löydetty kromosomin 20q13.2 geenistä CHRNA4, kromosomin 1q geenistä CHRNB2 ja toistaiseksi tuntemattomasta geenistä kromosomissa 15q24. Nämä geenilöydökset eivät kuitenkaan ole kytkeytyneitä

sairauteen kaikissa perheissä, joten yksi tai useampia geenejä on yhä kartoittamatta (Gardiner 1999, Gourfinkel-An ym. 2004). Kohtaukset alkavat tavallisimmin lapsuusiässä ja koostuvat tiheänä sarjana esiintyvistä, lyhyistä ja paikallisalkuisista kohtauksista unen aikana. Potilailla voi esiintyä kohtauksia harvakseltaan myös heidän ollessaan valveilla. Tajunnan häiriön taso kohtauksissa vaihtelee ja motoriset oireet ovat yleensä vallitsevia. Useimmiten kohtaukset jatkuvat koko aikuisiän ajan eivätkä vaikuta potilaan henkiseen tasoon tai käyttäytymiseen muutoin kuin satunnaisesti ja tiheimpien kohtausjaksojen aikana (Noebels 2003, Gourfinkel-An ym. 2004).

*Paikallisalkuinen epilepsia kuulo-oirein (autosomal dominant partial epilepsy with auditory features, ADPEAF)* periytyy autosomissa dominantisti ja sen penetranssi on 60 - 70 %. Kohtaukset alkavat lapsuudessa tai nuorilla aikuisilla ja niihin liittyy toisinaan lyhyt kuulohallusinaatio. Myös näkö- ja hajuaistipoikkeavuuksia esiintyy muiden oireiden lisäksi. Kohtausten sekundaarinen yleistyminen on tavallista. Tauti on geneettisesti heterogeeninen, sillä kaikista perheistä ei ole löytynyt kromosomissa 10q22-24 esiintyvää LGI1-geenin mutaatiota (Gourfinkel-An ym. 2004).

#### **6.4 Ihmisten monimuotoisesti periytyvät epilepsiat**

Suurimman osan ihmisten epilepsioista arvellaan periytyvän kvantitatiivisesti eli monimuotoisesti. Niiden puhkeaminen määräytyy tällöin useamman yksittäisen geenin, mahdollisesti niiden yhteisvaikutuksen ja ympäristön vaikutuksesta. Kvantitatiivisten epilepsioiden kartoitus ja tutkiminen on monogeenisiä epilepsioita vaikeampaa, joten tuloksiakin on saavutettu vähemmän. Kiinnostus niitä kohtaan on kuitenkin kasvanut (Serratos 1999, Kjeldsen 2003). Kvantitatiivisia epilepsiasyndroomia on lukuisia, tässä mainitaan vain muutamia, jotka nykytietämyksen mukaan luokitellaan niihin kuuluviksi.

*Lasten perinnöllisissä hyvälaatuisissa kouristuksissa (benign familial infantile convulsions)* kohtaukset ilmaantuvat pääasiassa 4 - 18 kuukauden ikäisille lapsille. Taudin tausta ei ole vielä täysin selvä, mutta se on kytkeytynyt ainakin kromosomeihin 19q, 16p ja 2q (Gourfinkel-An 2004). *Rolandinen epilepsia (benign partial epilepsy with centrotemporal spikes)* on hyvälaatuinen lapsuusajan epilepsia. Se aiheutuu luultavasti

monen tekijän vaikutuksesta, mutta myös dominoivaa periytymistapaa on epäilty. Tyypillisesti sairastuneen lähisuvusta löytyy samanlaisia kohtauksia saaneita henkilöitä sekä EEG-muutoksia muutoin oireettomilla henkilöillä (Larsen ja Iivanainen 1994). *Epilepsia yleistynein toonis-kloonisin kohtauksin (epilepsy with generalized tonic-clonic seizures only)* on suhteellisen yleinen epilepsian muoto. Sairastuneiden osuuden kaikista epileptikoista arvioidaan olevan 5 - 10 % (Serratosa 1999). *Epilepsia myokloonisin ja lyhythymiskohtauksin (myoclonic-astatic epilepsy)* kattaa 1 - 2 % lasten epilepsioista. Kohtaukset alkavat ennen viiden vuoden ikää eivätkä yleensä vaikuta lapsen henkiseen kehitykseen. Kohtaukset voivat olla myokloonisia, lyhythymiskohtauksia, myokloonisia lyhythymiskohtauksia, poissaolokohtauksia, toonisia tai toonis-kloonisia kohtauksia. Syndroomaan oletetaan liittyvän voimakas geneettinen alttius (Serratosa 1999).

## 6.5 Perinnöllisyys koirilla

Perinnölliset epileptiset kohtaukset voivat määräytyä myös koirissa monella eri tavalla, jotka saavat alkunsa joko idiopaattisista tai symptomaattisista syistä. Ensinnäkin kohtaukset voivat olla oireita muista periytyvistä sairaustiloista, esimerkiksi aineenvaihduntasairauksista, kromosomimuutoksista tai synnynnäisistä häiriöistä hermoektodermissä. Varsinainen epilepsia taas voi puhjeta useiden geenien muodostaman yksilöllisen kohtauskynnyksen mataluuden vuoksi, ympäristövaikutusten avustamana, tai sairaus voi olla seurausta tietystä yksittäisestä geenivirheestä, joka lähes aina aiheuttaa yksilön sairastumisen (Barker 1973). Tässä tutkielmassa pyritään perehtymään vain kahteen jälkimmäiseen periytymistapaan.

Ensimmäiset oletukset epilepsian periytyvyydestä keskittyivät yksinkertaisiin periytymismalleihin (Burns ja Fraser 1966, Wallace 1975). Myös uudemmissa tutkimuksissa on joidenkin rotujen kohdalla ehdotettu yksinkertaista periytymismallia (taulukko 3). Esimerkiksi shetlanninlammaskoiria tutkineet Morita ym. (2002) eivät voineet tutkimuksensa perusteella sulkea pois dominanttia autosomaalista periytymistapaa epätäydellisellä penetranssilla ja he vertasivatkin koiraperheellä tavattuja kohtauksia ihmisillä esiintyvään yölliseen otsalohkon epilepsiaan. Sukutaulun tarkastelun perusteella he tosin ehdottivat kvantitatiivista periytymismallia todennäköisemmäksi.

Taulukko 3. Ehdotetut epilepsian periytymismallit eri roduilla

Rotu ja maa	Y/K	Ehdotettu periytymismalli	Tutkimus
Beagle Yhdysvallat	Y	Autosomaalinen resessiivinen sairausgeeni ja X-kromosomissa sijaitseva estävä geeni	Biefelt ym. 1971
Belgianpaimenkoira, groenendal Yhdysvallat	K	Periytymisaste 0.76	Oberbauer ym. 2003
Belgianpaimenkoira, tervueren Yhdysvallat	K	1) periytymisaste 0.77 (keskivirhe 0.12) 2) periytymisaste 0.85 3) yksi suurivaikutteinen, autosomaalinen resessiivinen geeni	1) Famula ym. 1997 2) Famula ja Oberbauer 1998 3) Famula ja Oberbauer 2000
Berninpaimenkoira Sveitsi	K	Resessiivinen, sukupuoleen sitoutunut	Kathmann ym. 1999
Bokseri Alankomaat	K	Pentue- ja sukupuolivaikutuksen suhteen korjatut periytymisasteet epilepsialle 0.08 ja vaikealle epilepsialle 0.33	Nielen ym. 2001
Keeshond Britannia	Y	1) Autosomaalinen resessiivinen 2) Autosomaalinen resessiivinen	1) Croft ja Stockman 1964 2) Hall ja Wallace 1996
Kultainennoutaja Sveitsi	K	Autosomaalinen resessiivinen, uroksilla suurempi alttius	Srenk ym. 1994
Labradorinnoutaja Sveitsi	K	Autosomaalinen resessiivinen	Jaggy ym. 1998
Saksanpaimenkoira Britannia	K	Resessiivinen, sukupuoleen sitoutunut. Mahdollisesti yksi tai useampia suurivaikutteisia geenejä.	Falco ym. 1974
Shetlanninlammas- koira Japani	Y/K	Kvantitatiivinen, autosomaalista dominanttia periytymistapaa epätäydellisellä penetranssilla ei voitu sulkea täysin pois.	Morita ym. 2002
Smoolanninajokoira Ruotsi	K	Resessiivinen, todennäköisesti kvantitatiivinen.	Skarp 2003
Unkarinvizsla Yhdysvallat	Y/K	Autosomaalinen resessiivinen, mahdollisesti yksi suurivaikutteinen geeni. Kvantitatiivista mallia ei voitu sulkea täysin pois.	Patterson ym. 2003

Y=yksinkertaisesti periytyvä, K=kvantitatiivisesti periytyvä



Keeshondeilla yksinkertaista periytymistä puolsi sairaiden ja terveiden jälkeläisten jakautuminen ja unkarinviszloilla segregatioanalyysin tulokset (Hall ja Wallace 1996, Patterson ym. 2003). Sukupuolen vaikutus epilepsian esiintymiseen on havaittu useissa tutkimuksissa, mutta vain Biefelt (1971) on ehdottanut periytymismalliksi kahden geenin järjestelmää, jossa varsinainen sairausgeeni sijaitsee autosomissa ja toinen, homotsygoottina kohtauksia estävä geeni X-kromosomissa. Suurimmassa osassa tutkimuksia on todennäköisimpänä vaihtoehtona päädytty pitämään kynnyksimallia eli kvantitatiivista sairauden periytymistä (esimerkiksi Famula ym. 1997, Jaggy ym. 1998, Nielen ym. 2001).

Jalostuspäätöksiä voidaan tehdä luotettavasti pelkän yksilön ilmiäsun varassa vain, mikäli ominaisuuden periytymisaste on korkea. Valinta on tehokkainta, kun se voidaan tehdä additiivisen geneettisen arvon ennusteiden avulla. Tällaiset jalostusarvot voidaan laskea esimerkiksi terveystiedot sisältävien tietokantojen avulla. Tietokantojen puuttuessa jalostukseen tulisi käyttää vain yksilöitä, joilla itsellään tai joiden sukulaisilla ei tiedetä olleen kohtauksia (Famula ym. 1997, Famula ja Oberbauer 1998). Famula ja Oberbauer (1998) tutkivat fenotyypin valinnan tehokkuutta tervuerenien epilepsian karsimisessa. Kohtauksettomien vanhempien todennäköisyys saada terveitä jälkeläisiä oli 0.99, kun yhden kohtauksen saaneilla vanhemmilla se oli vain 0.58. Useampia kohtauksia saaneiden vanhempien todennäköisyys saada terveitä jälkeläisiä oli luonnollisesti vielä pienempi, mutta terveen ja alle viisi kohtausta saaneen vanhemman terveiden jälkeläisten todennäköisyys oli yhä 0.96. Mikäli toisella vanhemmista oli ollut yli viisi kohtausta, oli todennäköisyys 0.79. Jo Van der Velden (1968) sai tervuereneilla samantyyppisiä tuloksia; hänen aineistossaan 84.6 % sellaisista koirista, joiden molemmat vanhemmat olivat saaneet kohtauksia, saivat niitä myös itse. Jos vain toinen vanhemmista oli saanut kohtauksia, sai niitä 66.6 % jälkeläisistä. Niiden koirien jälkeläisissä, joiden ei tiedetty saaneen kohtauksia, oli 4.3 % kohtauksia saavia jälkeläisiä. Famula ja Oberbauer (1998) suosittelivat kuitenkin, että fenotyypistä valintaa tulisi käyttää vain siihen saakka, että jalostusarvojen laskemisen mahdollistava tietokanta saataisiin toteutettua. Vuoteen 2003 mennessä epilepsian esiintymisprosentti tervuereneilla oli laskenut 3.6 prosenttiyksikköä verrattuna 1980-luvulla tehtyyn kyselytutkimukseen (Oberbauer ym. 2003). Myös

keeshondeilla on sairastuneiden osuus rodussa pienentynyt sen jälkeen, kun kasvattajille annettavassa jalostusneuvonnassa on ryhdytty laskemaan todennäköisyyksiä jälkeläisten sairastumiselle epilepsiaan (Hall ja Wallace 1996).

Korkea periytymisaste voi viitata sairauden aiheuttavan suurivaikutteisen geenin olemassaoloon. Belgianpaimenkoirilla esiintyvän epilepsian periytymisaste on suhteellisen suuri kvantitatiiviselle ominaisuudelle. Famulan ym. (1997) periytymisasteen laskelmissa on tosin jätetty ympäristövaikutukset huomioimatta, mikä on saattanut antaa additiiviselle geenivaikutukselle ylimääräistä painoarvoa. Tulokset eivät tuolloin viitanneet suurivaikutteiseen geeniin. Myöhemmässä belgianpaimenkoiria koskevassa tutkimuksissa Famula ja Oberbauer (2000) päätyivät erilaiseen lopputulokseen ja ehdottivat suurivaikutteisella geenillä olevan vaikutusta epilepsian puhkeamiseen. He eivät kuitenkaan kyenneet vielä sanomaan, onko kyseessä vain homotsygoottina sairauden aiheuttava vai jo heterotsygoottina kohtausriskiä kohottava geeni. Alleelin frekvenssiksi amerikkalaisessa tervuerenpopulaatiossa arvioitiin 0.14. DNA-tutkimukset suurivaikutteisen lokuksen paikantamiseksi ja belgianpaimenkoirien epilepsiakohtauksiin liittyvän geenimerkin tai geenimerkkien löytämiseksi on aloitettu. DNA-seulonnan tulokset ovat antaneet vasta alustavia viitteitä sopivista geenimerkeistä, mutta tutkimus jatkuu edelleen (Oberbauer ym. 2003).

Ensimmäinen koirien epilepsiaa aiheuttava geeni on vastikään löydetty karkeakarvaisilta kääpiömäyräkoirilta ja basset houndeilta (Lohi ym. 2005). Koiran kromosomin 35 EPM2B-geenissä esiintyvän *dodecamer*-toiston pidentyminen normaalista kahdesta tai kolmesta toistosta aiheuttaa homotsygoottisena progressiivisen myokloonisen epilepsian. Sairaus muistuttaa ihmisten Laforan tautia, mutta on sitä lievempi. Sitä on tavattu useissa roduissa, edellä mainittujen lisäksi ainakin beagleilla, pointtereilla, corgeilla ja villakoirilla. On hyvin todennäköistä, että niiden kohdalla on kyse samasta geenivirheestä. Tutkimuksen ansiosta on mahdollista ottaa käyttöön geenitesti, joka ilmaisee kantaako yksilö yhtä poikkeavaa toistojaksoa tai tuleeeko se sairastumaan myöhemmin kahden vahingollisen alleelin vaikutuksesta. Testin avulla kasvattajien uskotaan pystyvän vähentämään kyseisen epilepsiamuodon esiintyvyyttä tehokkaasti.

Tutkimuksessa sairautta mainittiin esiintyvän jopa 5 %:lla Ison-Britannian karkeakarvaisten kääpiömäyräkoirien kannasta (Lohi ym. 2005). Verrattaessa lukua arvioihin kaikkien epilepsiamuotojen yleisyydestä eri roduissa ja koko koirapopulaatiossa voidaan kuitenkin havaita, että kyseessä saattaa olla liioiteltu tai virheellinen arvio. Kyseessä on harvinainen epilepsiamuoto, joka on aiemmin mainittu vain muutamissa tutkimuksissa (Hegreberg ja Padgett 1976, Schoeman ym. 2002).

## **6.6 Sukusiitoksen vaikutus epilepsiaan**

Sukusiitosasteen vaikutuksesta kohtausten esiintymiseen tai alkamisikään on saatu vaihtelevia tuloksia. Useimmissa tutkimuksissa sukusiitosasteen ja epilepsian välillä ei ole havaittu yhteyttä (Hall ja Wallace 1996, Kathmann ym. 1999, Skarp 2003). Esimerkiksi Skarpin (2003) tutkimuksessa smoolanninajokoirilla sairastuneiden ryhmän keskimääräinen sukusiitosaste (2.6) oli selvästi kontrolliryhmän keskimääräistä sukusiitosastetta (5.7) alhaisempi. Suomenpystykorvilla ero oli pienempi (2.1 ja 2.5), mutta samansuuntainen. Falcon ym. (1974) saksanpaimenkoiratutkimuksessa sairastuneiden ryhmän keskimääräinen sukusiitosaste (7.0) oli kontrolliryhmän keskimääräistä sukusiitosastetta (5.2) suurempi. Tutkimuksessa todettiin myös, että sukusiitosasteella oli merkitystä sekä kokonaisuudessaan että sen suhteen, kuinka läheistä sukua sairastunut yksilö oli tietyille esivanhemmalle. Tässä esivanhemmassa arveltiin joko tapahtuneen suurivaikutteisen geenin mutaatio tai yhdistyneen useita vuorovaikutteisia geenejä. Joissakin tutkimuksissa on sairastuneiden taustalta löytynyt yhteisiä esivanhempia, mutta sukusiitoksella ei ole siitä huolimatta todettu olevan vaikutusta sairauden esiintymiseen (Hall ja Wallace 1996, Kathmann ym. 1999).

## **7. Yhteenveto ja johtopäätökset**

Epilepsia on hyvin monimuotoinen sairaus, jota esiintyy tietyissä roduissa merkittävässä osassa yksilöitä. Useiden rotujen tutkimuksissa on yleisyydeksi saatu selvästi keskimääräiseksi arvioitua osuutta suurempia lukuja. Tämä voi johtua osin siitä, että sairauden yleisyyttä koko koirapopulaatiossa on hyvin vaikea arvioida ja tutkimusten antamat lukumäärät voivat olla harhaisia tiedonkeruumenetelmistä johtuen. Tässä

esitettyihin prosentteihin tulee siten suhtautua erittäin kriittisesti ja kääntyä yleisyyttä koskevien tietojen kohdalla mieluummin esimerkiksi rotuyhdistysten tai -järjestöjen puoleen. Suuret prosentit voivat kuitenkin johtua myös siitä, että sairastuneiden määrä on todellisuudessakin suuri ja mahdollisesti jopa kasvamassa. Vaikka epilepsia ei yleensä ole hengenvaarallinen, koetaan se rotujärjestöjen ja omistajien kannalta ongelmalliseksi sairaudeksi, jota halutaan vastustaa jalostuksen keinoin.

Epilepsia tarkoittaa toistuvia purkauksellisia toimintahäiriöitä aivojen hermokudoksessa. Kohtauksiin johtavissa tilanteissa ja kohtausten ilmentymisessä esiintyvät erot johtuvat todennäköisesti siitä, että taudista esiintyy eri roduilla erilaisia muotoja. Ihmistutkimuksen tulokset ovat samansuuntaisia ja ihmisten epilepsia jaetaan useisiin erilaisiin syndroomiin. Taudin erilaisten muotojen tutkimisen edellytyksenä on sekä epilepsioiden että erilaisten kohtausten luotettava erottaminen toisistaan ja luokittelun yhteneväisyys. Tässä on esiintynyt tutkijoiden välillä runsaasti erimielisyyttä, mutta yhtenäinen termistö ja luokittelu ovat vähitellen vakiintumassa. Ihmisillä käytetty luokittelu on osoittautunut tarkoitukseen sopivaksi ja sen kehitystä lienee syytä seurata edelleen, ellei koiratutkimuksessa kyetä esittämään paremmin sopivaa mallia.

Jalostuksen kannalta tulisi epilepsiaa diagnosoitaessa kiinnittää luotettavuuden ja tarkkuuden lisäksi erityistä huomiota siihen, onko kyseessä idiopaattinen vai symptomaattinen epilepsia. Perimällä on merkittävämpi osuus itsesyntyisen epilepsian kehittymisessä. Oikean luokittelun ja tarkan taudinkuvauksen avulla taas saatetaan kyetä arvioimaan esiintyykö populaatiossa yhtä vai useampia epilepsiamuotoja, millä on merkitystä perinnöllisyystutkimusten kannalta. Jalostuksen kannalta huomattavan hyödyllistä olisi myös mahdollisuus tunnistaa alhaisen kohtauskynnyksen yksilöt jopa ilman varsinaisten kohtausten puhkeamista. Tutkimuksissa saattaisi olla syytä tarkastella tarkemmin, olisiko tätä mahdollista toteuttaa esimerkiksi EEG:n avulla.

Sukupuolen vaikutuksesta epilepsiaan ja kohtauksiin on saatu ristiriitaisia tuloksia. Tämä voi osaltaan tukea erilaisten periytymismekanismien olemassaoloa tai johtua myös esimerkiksi valikoituneista tutkimusmateriaaleista. Tutkimukset hormonitoiminnan

vaikutuksista kohtauksiin saattaisivat antaa tästä lisätietoa. Sukupuolien välillä esiintyvä ero ei kuitenkaan sulje pois kynnsominaisuuden mahdollisuutta.

Perintötekijöiden merkitys koirien epilepsiassa on vasta avautumassa. Koirien ja ihmisten epilepsiassa on paljon yhteneväisyyksiä ja voidaan olettaa, että myös geneettisten tekijöiden osuus on samansuuntainen. Ihmisten erilaiset epilepsiasyndroomat ja niiden taustalla olevien geenien suuri määrä antavat mielikuvan siitä, mitä koiratutkimuksessa saattaa tulevaisuudessa olla odotettavissa. Epilepsian periytymistavoista jalostuksellisesti mielenkiintoisimpia ovat kvantitatiivisen ominaisuuden tavoin muodostuva kynnsomalli sekä yksinkertainen periytymismalli. Tutkimusmenetelmien suhteen lienee tehokkainta hyödyntää perinteisiä sukututkimuksia rinta rinnan molekyyligeneettisten tutkimusten kanssa.

Perinnöllisyystutkimusten vertailua vaikeuttaa tutkimusten erilaisuus aineistojen ja tutkimusmenetelmien suhteen. Kvantitatiivinen periytymistapa vaikuttaa tavallisimmalta, mutta rotujen välillä esiintyy eroja, jotka saattavat johtua eri roduissa esiintyvien epilepsioiden erilaisista genotyypeistä. Tulevista periytyvyystutkimuksista saadaan täten todennäköisesti suurin hyöty, mikäli ne edelleen tehdään rotukohtaisesti tiettyjen maiden populaatioista, mahdollisesti jopa vain keskittyen tiettyihin sukulinjoihin tai sairauden fenotyypin suhteen yhteneviin osapopulaatioihin.

Koirien epilepsian tutkimiseen ja jalostukseen liittyviä ongelmia kyettäisiin todennäköisesti vähentämään huomattavasti lisäämällä tietoa sairauden mekanismeista, yhdenmukaistamalla termistöä ja tutkimusmenetelmiä, tarkentamalla erilaisten fenotyyppien erottamista, kehittämällä sairaustietojen avoimempaa levittämistä sekä perustamalla sairaustietokantoja.

Periytymisasteita on laskettu vasta harvoille roduille, mutta niiden ja ihmistutkimuksista saatujen tulosten perusteella vaikuttaisi perinnöllisyydellä olevan huomattava merkitys myös kvantitatiivisten epilepsioiden kehittymisessä. Suurivaikutteisen geenin mahdollisuus on tullut esiin useammalla rodulla. Sukusiitosasteen vaikutus epilepsian

puhkeamiseen näyttää vähäiseltä. On tosin mahdollista, että sen asema korostuu, mikäli kertautuvalla yksilöllä on ollut runsaasti sairaudelle altistavia geenejä tai esimerkiksi suurivaikutteisen geenin mutaatio. Joissain tutkimuksissa sairastuneiden ryhmän pienempi sukusiitosaste terveisiin verrattuna voi olla selitettävissä ulkosiitoksella, jonka avulla kasvattajat ovat pyrkineet vähentämään taudin esiintyvyyttä.

Koirien ensimmäisen epilepsiageenin tunnistamisen merkitys jäänee käytännön jalostustyössä lopulta vähäiseksi taudin harvinaisuuden vuoksi. Löydös on kuitenkin merkittävä avaus koirien epilepsian geenitasoiseen tutkimukseen ja voidaan toivoa, että se johtaa yhä suurempaan kiinnostukseen aihetta kohtaan. Kenties tulos auttaa löytämään syitä muillekin epilepsiamuodoille, jotta niiden vastustus jalostuksen keinoin helpottuisi.

Ennen kuin eri rotujen epilepsioiden periytymismekanismeista tai -asteista on saatu tarkempaa tietoa, on jalostuksessa edelleen järkevintä noudattaa vanhaa neuvoa, jonka mukaan ainakin mahdollisesti perinnöllisistä syistä kohtauksia saaneet ja sairaita jälkeläisiä tuottaneet yksilöt tulisi jättää käyttämättä jalostuksessa. Mikäli populaatiokokosen mahdollistaa, voidaan harkita myös kohtauksia saaneiden yksilöiden muiden lähisukulaisten jalostuskäytön rajoittamista.

## 8. Kirjallisuus

- Barker, J. 1973. Epilepsy in the dog – a comparative approach. *Journal of Small Animal Practice* 14: 281-289.
- Berendt, M. 2002. Epilepsy. Kirjassa Braund, K.G. (toim.) *Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment*. International Veterinary Information Service, New York.  
[http://www.ivis.org/special\\_books/Braund/toc.asp](http://www.ivis.org/special_books/Braund/toc.asp) (16.2.2005)
- Berendt, M. ja Gram, L. 1999. Epilepsy and seizure classification in 63 dogs: a reappraisal of veterinary epilepsy terminology. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13: 14-20.
- Berendt, M., Gredal, H., Pedersen, L.G., Alban, L. ja Alving, J. 2002. A cross-sectional study of epilepsy in Danish Labrador Retrievers: prevalence and selected risk factors. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16: (3) 262-268.
- Berendt, M., Johansen, A.F., Flagstad, A. ja Dam, M. 1997. Er epilepsi hos hund en livstruende tilstand? *Dansk Veterinærtidsskrift* 80: (11) 502-504.
- Bergholm, K. ja Laine, M. 1996. Koirien epileptiformiset kohtaukset. Syventävät opinnot. Helsingin yliopisto, eläinlääketieteellinen tiedekunta, klinisen eläinlääketieteen laitos. 53 s.
- Bielfelt, S.W., Redman, H.C. ja McClellan, R.O. 1971. Sire- and sex-related differences in rates of epileptiform seizures in a purebred Beagle dog colony. *American Journal of Veterinary Research* 32: 2039-2048.
- Buckmaster, P.S., Smith, M.O., Buckmaster, C.L., LeCouteur, R.A. ja Dudek, F.E. 2002. Absence of temporal lobe epilepsy pathology in dogs with medically intractable epilepsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16: 95-99.
- Burns, M. ja Fraser, M.N. 1966. Genetics of the dog. 2. painos. Oliver & Boyd ltd., Edinburgh. s. 78-79.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1981. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 22: 489-501.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy 1989. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 30: (4) 389-399.
- Croft, P.G. 1965. Fits in dogs: a survey of 260 cases. *The Veterinary Record* 77: (16) 438-445.
- Croft, P.G. 1968. The use of the Electro-encephalograph in the detection of epilepsy as a hereditary condition in the dog. *The Veterinary Record* 80: 712-713.
- Croft, P.G. ja Stockman, M.J.R. 1964. Inherited defects in dogs. *The Veterinary Record* 76: (9) 260-261.
- Cunningham, J.G. ja Farnbach, G.C. 1988. Inheritance and idiopathic canine epilepsy. *Journal of the American Animal Hospital Association* 24: 421-424.
- de Lahunta A. 1983. *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. 2.painos. W.B. Saunders Co., Philadelphia. s. 326-343.
- Falco, M.J., Barker, J. ja Wallace, M.E. 1974. The genetics of epilepsy in the British Alsatian. *Journal of Small Animal Practice* 15: 685-692.

- Famula, T.R. ja Oberbauer, A.M. 1998. Reducing the incidence of epileptic seizures in the Belgian Tervuren through selection. *Preventive Veterinary Medicine* 33: 251-259.
- Famula, T.R. ja Oberbauer A.M. 2000. Segregation analysis of epilepsy in the Belgian Tervueren dog. *Veterinary Record* 147: 218-221.
- Famula, T.R., Oberbauer, A.M. ja Brown, K.N. 1997. Heritability of epileptic seizures in the Belgian Tervueren. *Journal of Small Animal Practice* 38: 349-352.
- Ferm, K. 2002. Populationsstudie av engelsk bulldogg och förslag till avelsstrategi för rasen. Examensarbete. Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjursgenetik. 60 s.
- Gardiner, R.M. 1999. Genetic basis of the human epilepsies. *Epilepsy Research* 36: (2-3) 91-95.
- Gerard, V.A. ja Conarck, C.N. 1991. Identifying the cause of an early onset of seizures in puppies with epileptic parents. *Veterinary Medicine* 86: (11) 1060-1061.
- Gourfinkel-An, I., Baulac, S., Nabbout, R., Ruberg, M., Baulac, M., Brice, A. ja LeGuern, E. 2004. Monogenic idiopathic epilepsies. *The Lancet Neurology* 3: (4) 209-218.
- Hall, S.J.G. ja Wallace, M.E. 1996. Canine epilepsy: a genetic counselling programme for keeshonds. *Veterinary Record* 138: 358-360.
- Hasegawa, D., Fujita, M., Nakamura, S., Takahashi, K. ja Orima, H. 2002. Electrocorticographic and histological findings in a Shetland sheepdog with intractable epilepsy. *Journal of Veterinary Medical Science* 64: 277-279.
- Hegreberg, G.A. ja Padgett, G.A. 1976. Inherited progressive epilepsy of the dog with comparisons to Lafora's disease on man. *Federation Proceedings* 35: (5) 1202-1205.
- Heynold, Y., Faissler, D., Steffen, F. ja Jaggy, A. 1997. Clinical, epidemiological and treatment results of idiopathic epilepsy in 54 labrador retrievers: a long term study. *Journal of Small Animal Practice* 38: (1) 7-14.
- Holliday, T.A. 1980. Seizure disorders. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 10: 3-29.
- Holliday, T.A., Cunningham, J.G. ja Gutnick, M.J. 1970. Comparative clinical and electroencephalographic studies of canine epilepsy. *Epilepsia* 11: 281-292
- Jaggy, A. ja Bernardini, M. 1998. Idiopathic epilepsy in 125 dogs: a long-term study. Clinical and electroencephalographic findings. *Journal of Small Animal Practice* 39: 23-29.
- Jaggy, A., Faissler, D., Gaillard, C., Srenk, P. ja Graber, H. 1998. Genetic aspects of idiopathic epilepsy in labrador retrievers. *Journal of Small Animal Practice* 39: 275-280.
- Kathmann, I., Jaggy, A., Busato, A., Bartschi, M. ja Gaillard, C. 1999. Clinical and genetic investigations of idiopathic epilepsy in the Bernese mountain dog. *Journal of Small Animal Practice* 40: 319-325.
- Kjeldsen, M.J., Kyvik, K.O., Christensen, K. ja Friis, M.L. 2001. Genetic and environmental factors in epilepsy: a population-based study of 11 900 Danish twin pairs. *Epilepsy Research* 44: (2-3) 167-178.
- Kjeldsen, M.J., Corey, L.A., Christensen, K. ja Friis, M.L. 2003. Epileptic seizures and syndromes in twins: the importance of genetic factors. *Epilepsy Research* 55: (1-



- 2) 137-146.
- Koestner, A. 1989. Neuropathology of canine epilepsy. *Problems in Veterinary Medicine* 1: (4) 516-534.
- Lane, S.B. ja Bunch, S.E. 1990. Medical management of recurrent seizures in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 4: (1) 26-39.
- Larsen, T.A. ja Iivanainen, M. (toim.) 1994. *Epilepsia*. 1. painos. Otava, Keuruu. 336 s.
- LeCouteur, R.A. 1995. Seizures and epilepsy. Kirjassa Wheeler, S.J. (toim.) *Manual of small animal neurology*. 2. painos. British Small Animal Association, Cheltenham. s.95-111.
- LeCouteur, R.A. ja Child, G. 1989. Clinical management of epilepsy of dogs and cats. *Problems in veterinary medicine* 1: (4) 578-595.
- Lohi, H., Young, E.J., Fitzmaurice, S.N., Rusbridge, C., Chan, E.M., Vervoort, M., Turnbull, J., Zhao, X., Ianzano, L., Paterson, A.D., Sutter, N.B., Ostrander, E.A., André, C., Shelton, G.D., Ackerley, C.A., Scherer, S.W. ja Minassian, B.A. 2005. Expanded repeat in canine epilepsy. *Science* 307: (1) 81.
- Lorenz, M.D. ja Kornegay, J.N. 2004. *Handbook of Veterinary Neurology*. 4. painos. Saunders, St. Louis, Missouri. s. 323-344.
- McNamara, J.O. 1992. The neurobiological basis of epilepsy. *Trends in Neurosciences* 15: (10) 357-359.
- Noebels, J.L. 2003. Exploring new gene discoveries in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 44: (supplement 2) 16-21.
- Martinek, Z. ja Dahme, E. 1977. Spontaneous epilepsy in dogs: long term studies on a group of genetically related animals. *Zentralblatt für Veterinärmedizin* 24A: 353-371.
- Morita, T., Shimada, A., Takeuchi, T., Hikasa, Y., Sawada, M., Ohiwa, S., Takahashi, M., Kubo, N., Shibahara, T., Miyata, H. ja Ohama, E. 2002. Cliniconeuropathologic findings of familial frontal lobe epilepsy in Shetland sheepdogs. *Canadian Journal of Veterinary Research - Revue Canadienne de Recherche Veterinaire* 66: 35-41.
- Nielen, A.L.J., Janss, L.L.G. ja Knol, B.W. 2001. Heritability estimations for diseases, coat color, body weight, and height in a birth cohort of Boxers. *American Journal of Veterinary Research* 62: (8) 1198-1206.
- Noebels, J.L. 2003. Exploring new gene discoveries in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 44: (supplement 2) 16-21.
- Oberbauer, A.M., Grossman, D.I., Irion, D.N., Schaffer, A.L., Eggleston, M.L. ja Famula, T.R. 2003. The genetics of epilepsy in the Belgian terrier and sheepdog. *Journal of heredity* 94: (1) 57-63.
- Patterson, E.E., Mickelson, J.R., Da, Y., Roberts, M.C., McVey, A.S., O'Brien, D.P., Johnson, G.S. ja Armstrong, P.J. 2003. Clinical characteristics and inheritance of idiopathic epilepsy in Vizslas. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17: 319-25.
- Podell, M. 1996. Seizures in dogs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 26: (4) 779-809.
- Podell M., Fenner W.R. ja Powers J.D. 1995. Seizure classification in dogs from a nonreferral-based population. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 206: (11) 1721-1728.

- Rainesalo, S. 2004. GABA and glutamate in human epilepsies: studies on the platelet model. Väitöskirja. Tampereen yliopisto, lääketieteellinen tiedekunta. 55 s.
- Saito, M., Munana, K.R., Sharp, N.J. ja Olby, N.J. 2001. Risk factors for development of status epilepticus in dogs with idiopathic epilepsy and effects of status epilepticus on outcome and survival time: 32 cases (1990-1996). *Journal of American Veterinary Medical Association* 219: (5) 618-23.
- Schoeman, T., Williams, J. ja van Wilpe, E. 2002. Polyglucosan storage disease in a dog resembling Lafora's disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 16: 201-207.
- Schwartz-Porsche, D. 1994 Seizures. Kirjassa Braund, K.G. (toim.) *Clinical Syndromes in Veterinary Neurology*. 2.painos. Mosby, St. Louis. s. 234-251.
- Serratos, J.M. 1999. Idiopathic epilepsies with a complex mode of inheritance. *Epilepsia* 40: (supplement 3) 12-16.
- Skarp, H. 2003. Populationsstudier av epilepsi hos smålandstövare och finsk spets. Examensarbete. Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjursgenetik. 43 s.
- Sjökvist, J. 2004. Hälsa, mentalitet och funktion hos golden retriever. Examensarbete. Sveriges lantbruksuniversitet, Institutionen för husdjursgenetik. 58 s.
- Srenk, P. ja Jaggy, A. 1996. Interictal electroencephalographic findings in a family of golden retrievers with idiopathic epilepsy. *Journal of Small Animal Practice* 37: 317-321.
- Srenk, P., Jaggy, A., Gaillard, C., Busato, A. ja Horin, P. 1994. Genetische Grundlagen der idiopathischen Epilepsie beim Golden Retriever. *Tierärztliche Praxis* 22: 574-578.
- Symposium on canine epilepsy. Molecular genetics and canine health conference. St. Louis, Missouri. October 31. & November 1., 1997
- Teikari, S. 1996. Selvitys suomalaisten belgianpaimenkoirien kohtausten yleisyydestä ja luonteesta. *Suomen eläinlääkärilehti* 102: (12) 697-699.
- Treiman, L.J. 1993. Genetics of epilepsy: an overview. *Epilepsia* 34: (supplement 3) S1-S11.
- Van der Velden, N.A. 1968. Fits in tervueren shepherd dogs: a presumed hereditary trait. *Journal of Small Animal Practice* 9: 63-70.
- Wallace, M.E. 1975. Keeshonds: a genetic study of epilepsy and EEG readings. *Journal of Small Animal Practice* 16: (1) 1-10.